

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GE  
Internationales I  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTL  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DE



NO 9605194A1

|  |  |   |   |
|--|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation 6 :<br><b>C07D 403/04, 401/14, A61K 31/55</b>   |  | <b>A1</b>   | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/05194</b> |
|  |  | (43) Internationales<br>Veröffentlichungsdatum:   | 22. Februar 1996 (22.02.96)                                     |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03233  |  | (81) Bestimmungsstaaten: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG). |   |
| (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 1995 (16.08.95)  |  | <b>Veröffentlicht</b><br><i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>  |   |
| (30) Prioritätsdaten:<br>P 44 29 079.9 17. August 1994 (17.08.94) DE   |  |   |   |
| (71) Anmelder: DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).   |  |   |   |
| (72) Erfinder: HIMMELSBACH, Frank; Abornweg 16, D-88441 Mittelbiberach (DE). AUSTEL, Volkhard; Kapellenweg 7, D-88400 Biberach (DE). PIEPER, Helmut; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). WEISENBERGER, Johannes; Haydnweg 5, D-88400 Biberach (DE). GUTH, Brian; Am Schlegelberg 24, D-88447 Warthausen (DE).  |  |   |   |
| (54) Title: CYCLIC BENZAZEPINE UREA DERIVATIVES WITH AGGREGATION-INHIBITING EFFECT   |  |   |   |
| (54) Bezeichnung: BENZAZEPIN CYCLISCHE HARNSTOFFDERIVATE MIT AGGREGATIONSHEMMENDER WIRKUNG   |  |   |   |
|  |  |   |   |
| (57) Abstract  |  |   |   |
| <p>Cyclic urea derivatives having the general formula (I), in which R<sub>1</sub> to R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, E and F have the definitions given in the first claim, their tautomers, their stereoisomers, including their mixtures and their salts, in particular their physiologically acceptable salts with inorganic or organic acids or bases, have valuable, pharmacological and other properties, preferably aggregation-inhibiting effects. Also disclosed are medicaments containing said compounds, their use and a process for producing the same.</p>  |  |   |   |
| (57) Zusammenfassung   |  |   |   |
| <p>Die vorliegende Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, E und F wie im Anspruch (1) definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u.a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.</p> |  |   |   |

Best Available Copy

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

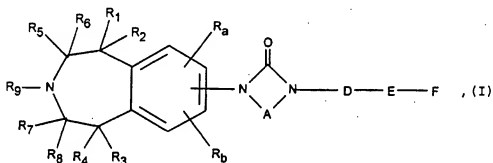
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

|    |                                |    |                                   |    |                                |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AT | Österreich                     | GA | Gabon                             | MR | Mauritanien                    |
| AU | Australien                     | GB | Vereinigtes Königreich            | MW | Malawi                         |
| BB | Barbados                       | GE | Georgien                          | NZ | Niger                          |
| BE | Belgien                        | GN | Guinea                            | NL | Niederlande                    |
| BF | Burkina Faso                   | GR | Griechenland                      | NO | Norwegen                       |
| BG | Bulgarien                      | HU | Ungarn                            | NZ | Neuseeland                     |
| BJ | Benin                          | IE | Irland                            | PL | Polen                          |
| BR | Brasilien                      | IT | Italien                           | PT | Portugal                       |
| BY | Belarus                        | JP | Japan                             | RO | Rumänien                       |
| CA | Kanada                         | KE | Kenya                             | RU | Russische Föderation           |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KG | Kirgisien                         | SD | Sudan                          |
| CG | Kongo                          | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden                       |
| CH | Schweiz                        | KR | Republik Korea                    | SI | Slowenien                      |
| CI | Côte d'Ivoire                  | KZ | Kasachstan                        | SK | Slowakei                       |
| CM | Kamerun                        | LI | Liechtenstein                     | SN | Senegal                        |
| CN | China                          | LK | Sri Lanka                         | TD | Tschad                         |
| CS | Tschechoslowakei               | LU | Luxemburg                         | TG | Togo                           |
| CZ | Tschechische Republik          | LV | Lettland                          | TJ | Tadschikistan                  |
| DE | Deutschland                    | MC | Monaco                            | TT | Trinidad und Tobago            |
| DK | Dänemark                       | MD | Republik Moldau                   | UA | Ukraine                        |
| ES | Spanien                        | MG | Madagaskar                        | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland                       | ML | Mali                              | UZ | Usbekistan                     |
| FR | Frankreich                     | MN | Mongolei                          | VN | Vietnam                        |

- 1 -

# BENZAZEPIN CYCLISCHE HARNSTOFFDERIVATE MIT AGGREGATIONSHEMMENDER WIRKUNG

Die Erfindung betrifft cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Stereoisomere einschließlich deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche u. a. wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, vorzugsweise aggregationshemmende Wirkungen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,

(ii) mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> kein Wasserstoffatom,

(iii) R<sub>9</sub> eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkynylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Heteroarylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

(iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

(v) E eine -CONH-Alkyl-, -CON(Alkyl)-Alkyl-, -NHCO-Alkyl- oder -N(Alkyl)CO-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, oder eine -N(R<sub>14</sub>)-Alkyl-Gruppe, wobei der Alkylenteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann,

- 3 -

(vi)  $R_a$  kein Wasserstoffatom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 1,2-Cycloalkylen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 1,2-Arylengruppe,

eine -CO-NH- oder -NH-CO-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,

$R_a$  und  $R_b$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,

$R_1$  und  $R_3$  unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

$R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_8$  unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

$R_1$  zusammen mit  $R_2$  oder  $R_3$  zusammen mit  $R_4$  jeweils auch ein Sauerstoffatom,

- 4 -

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryl-methyloxy-carbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder R<sub>10</sub>CO-O-(R<sub>11</sub>CR<sub>12</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

R<sub>10</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R<sub>11</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

R<sub>12</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

- 5 -

D eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>13</sub> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkylloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei

- 6 -

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,

und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine -HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sub>13</sub> wie vorstehend definiert ist,

eine -CONH-Alkylen-, -CON(Alkyl)-Alkylen-, -NHCO-Alkylen- oder -N(Alkyl)CO-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R<sub>15</sub>O-Gruppe substituiert ist, wobei

R<sub>15</sub> eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,



- 7 -

oder eine  $R_{16}CO-O-CHR_{17}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R_{16}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil; eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R_{17}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen;

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch  $R_9$  substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R_{18}$  monosubstituiert, durch  $R_{19}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_{18}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{19}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_{18}$  eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

$R_{19}$  eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste  $R_{19}$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind,

- 8 -

auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch  $R_{18}$  monosubstituiert, durch  $R_{19}$  mono- oder disubstituiert oder durch  $R_{18}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{19}$  monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei

die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

- 9 -

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,

(ii) mindestens einer der Reste R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub> kein Wasserstoffatom,

(iii) R<sub>9</sub> eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Heteroarylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder

- 10 -

N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

(iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

(v) E eine -CONH-Alkyl-, -CON(Alkyl)-Alkyl-, -NHCO-Alkyl- oder -N(Alkyl)CO-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, oder eine -N(R<sub>14</sub>)-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, und

(vi) R<sub>a</sub> kein Wasserstoffatom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine geradkettige Alkyl- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

- 11 -

eine 1,2-Cycloalkylen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 1,2-Arylengruppe,

eine -CO-NH- oder -NH-CO-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> zusammen mit R<sub>4</sub> jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Al-

- 12 -

kenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aryl-methyloxy-carbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO-$  Gruppe, in der

$R_{10}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

$R_{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

$R_{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

D eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der

- 13 -

eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>13</sub> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,

- 14 -

und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine  $\text{-HNR}_{13}\text{-}$  oder  $\text{N-Alkyl-NR}_{13}\text{-}$ Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und  $\text{R}_{13}$  wie vorstehend definiert ist,

eine  $\text{-CONH-Alkyl-}$ ,  $\text{-CON(Alkyl)-Alkyl-}$ ,  $\text{-NHCO-Alkyl-}$  oder  $\text{-N(Alkyl)CO-Alkylengruppe}$ , wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $\text{R}_{15}\text{O-}$ Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}_{15}$  eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

oder eine  $\text{R}_{16}\text{CO-O-CHR}_{17}\text{-O-CO-}$ Gruppe darstellen, wobei

$\text{R}_{16}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$\text{R}_{17}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,



- 15 -

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch R<sub>18</sub> monosubstituiert, durch R<sub>19</sub> mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R<sub>18</sub> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sub>19</sub> mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

R<sub>18</sub> eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

R<sub>19</sub> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sub>19</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R<sub>18</sub> monosubstituiert, durch R<sub>19</sub> mono- oder disubstituiert oder durch R<sub>18</sub> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sub>19</sub> monosubstituiert

- 16 -

sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei

die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

- 17 -

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  oder  $-\text{COCH}_2-$  Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$  Gruppe,

(ii) mindestens einer der Reste  $\text{R}_1$  bis  $\text{R}_8$  kein Wasserstoffatom,

(iii)  $\text{R}_9$  eine Cyclopropyl-, Cinnamyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Pyridylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkylalkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkylalkylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

(iv) D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylen-Gruppe,

(v) E eine  $-\text{N}(\text{R}_{14})$ -Alkylen-,  $-\text{CONH}-$ Alkylen- oder  $-\text{CON}(\text{Alkyl})$ -Alkylengruppe-Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil geradkettig ist und jeweils durch eine Alkyl-, Pyridyl-, Pyrida-

- 18 -

zinyll-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein kann,

(vi) Ra kein Wasserstoffatom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  oder  $-\text{COCH}_2-$  Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann;

eine  $-\text{CH}=\text{N}-$  oder  $-\text{N}=\text{CH}-$  Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

Ra ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Cyanogruppe,

Rb ein Wasserstoffatom,

R1 und R3 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R2, R4, R6 und R8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R1 zusammen mit R2 oder R3 zusammen mit R4 jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R5 und R7 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffato-

men, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Alkynylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Phenylalkyl- oder Pyridylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylmethyloxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe oder eine Alkylgruppe, die durch eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

D eine Alkylengruppe,

eine 1,4-Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Cyclohexylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinyengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine geradkettige Alkylengruppe, die durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte geradkettige Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei der

- 20 -

Alkylenteil durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann und

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Phenylalkyl-, Pyridylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen der Cycloalkylalkyl-, Phenylalkyl- und Pyridylalkylgruppe darstellt,

eine -CONH-Alkylen- oder -CON(Alkyl)-Alkylengruppe-Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil geradkettig ist und jeweils durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann,

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt, und

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylenteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und

jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, und

die Phenylteile der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  oder  $-\text{COCH}_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$  Gruppe,

(ii) mindestens einer der Reste  $\text{R}_1$  bis  $\text{R}_8$  kein Wasserstoffatom,

(iii)  $\text{R}_9$  eine Cyclopropyl-, Propargyl-, Cinnamyl-, Pyridylmethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-( $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)ethyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-Cyanoethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Methylamino)ethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-

- 22 -

3-Hydroxypropyl-, 3-Aminopropyl-, 3-(Methylamino)propyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 3-(Methansulfonylamino)propyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

(iv) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,

(v) E eine -N(R<sub>14</sub>)-CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der die -CH<sub>2</sub>-Gruppe durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, oder

eine -CONHCH<sub>2</sub>-, -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

(vi) R<sub>a</sub> ein Fluor- oder Chloratom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO- oder -COCH<sub>2</sub>-Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>a</sub> ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder



R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> zusammen mit R<sub>4</sub> jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine in 3-Stellung gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe oder ein oder zwei Methylgruppen substituierte Allylgruppe, eine Propargyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-ethyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-Cyanoethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Methylamino)ethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Aminopropyl-, 3-(Methylamino)propyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 3-(Methansulfonylamino)propyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder Pyridylmethylgruppe,

D eine Methylen-, Ethylen- oder 1,4-Phenylengruppe,

eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder

eine 1,4-Piperidinyengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Methylengruppe, in der W ein Sauerstoffatom oder eine -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei die Methylengruppe durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzyl-, Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellt;

eine -CONHCH<sub>2</sub>-, -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- oder -CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze,

insbesondere die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ Gruppe oder eine  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$ Gruppe,

(ii)  $\text{R}_9$  eine Cyclopropyl-, Cinnamyl-, Propargyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(tert.Butyloxycarbonyl)ethyl- oder 2-Cyanoethylgruppe,

(iii) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,

(iv) E eine  $-\text{N}(\text{R}_{14})-\text{CH}_2$ -Gruppe oder eine  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe, in der der Ethylenteil durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

(v)  $\text{R}_1$  oder  $\text{R}_2$  oder  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  eine Methylgruppe,

(vi)  $\text{R}_A$  ein Fluoratom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe, eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ Gruppe oder eine  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$ Gruppe,

$\text{R}_A$  ein Wasserstoff- oder Fluoratom,

$\text{R}_B$  ein Wasserstoffatom,

- 26 -

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R<sub>3</sub> bis R<sub>8</sub> jeweils ein Wasserstoffatom,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyclopropyl-, Cinnamyl-, Propargyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(tert.Butyloxycarbonyl)ethyl- oder 2-Cyanoethylgruppe,

D eine -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 1,4-Cyclohexylengruppe oder

eine 1,4-Piperidinyengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine -CH<sub>2</sub>-Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe oder eine -CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Gruppe, in der der Ethylenteil durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine über das Stickstoffatom mit der 1,4-Cyclohexylengruppe des Restes D verknüpfte -NR<sub>14</sub>-CH<sub>2</sub>- Gruppe, wobei

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe darstellt,

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Als besonders bevorzugte Verbindungen seien folgende erwähnt:

(1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

- 27 -

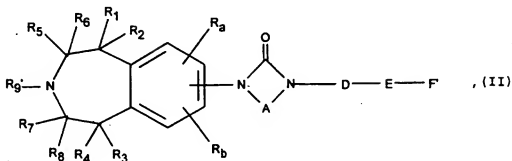
- (2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
- (3) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
- (4) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
- (5) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,
- (6) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und
- (7) 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

Die neuen Verbindungen lassen sich beispielsweise nach folgenden Verfahren herstellen:

- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>9</sub> wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A, D, E, R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub>, R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub> mit der Maßgabe wie eingangs definiert sind, daß F' die für F eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und R<sub>9</sub> einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder R<sub>9</sub>' die für R<sub>9</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>9</sub> wie eingangs definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie eingangs definiert ist und R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom darstellt.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxylgruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester, Iminoester, Amidine oder Anhydride, oder die Nitrilgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe,

Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe und

- 29 -

Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe sowie

funktionelle Derivate der Iminogruppe wie deren Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylderivate mittels Hydrolyse und

Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzyl-derivate mittels Hydrogenolyse in die entsprechenden Iminoverbindungen übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemische oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Unter den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-Acylamino- oder N-Acyloiminogruppen wie eine N-Trifluoracetyloiminogruppe in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden. Außerdem können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen bei der Behandlung mit einer organischen Säure wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxgruppe übergeführt werden.

Bedeutet F' in einer Verbindung der Formel II eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als

- 30 -

Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxylgruppe übergeführt werden.

Bedeutet F' und/oder R<sub>9</sub>' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die tert. Butylgruppe bzw. im Falle von R<sub>9</sub>' die tert. Butyloxycarbonylgruppe auch durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden. Bei den vorstehend erwähnten Reaktionsbedingungen können gegebenenfalls vorhandene N-tert. Butyloxycarbonylamino- oder N-tert. Butyloxycarbonyliminogruppen in die entsprechenden Amino- oder Iminogruppen übergeführt werden.

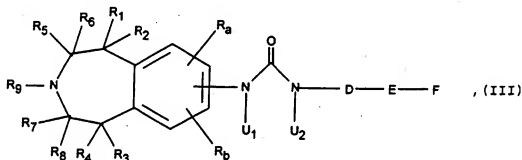
Bedeutet F' und/oder R<sub>9</sub>' in einer Verbindung der Formel II beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann im Falle von F' die Benzylgruppe bzw. im Falle von R<sub>9</sub>' die Benzyloxycarbonylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe in eine Aminogruppe, eine Benzoyloxygruppe in eine Hydroxygruppe und eine N-Benzylamino-,



N-Benzylimino-, N-Benzylloxycarbonylamino- oder N-Benzyl-oxycarbonyliminogruppe in eine entsprechende Amino- oder Iminogruppe übergeführt werden.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine endständige Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine endständige Methylengruppe durch eine Z<sub>1</sub>-CO-Gruppe ersetzt ist, wobei Z<sub>1</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Aryloxy- oder Arylalkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Phenoxy- oder Benzyloxygruppe, darstellt.

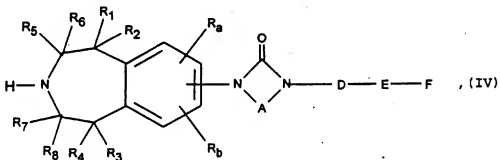
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethyl-

- 32 -

formamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/-Azodicarbonsäure-diethylester oder N,N'-Carbonyldiimidazol bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 160°C, durchgeführt.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>9</sub> eine der bei der Definition des Restes R<sub>9</sub> eingangs erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylreste darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, E und F wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>20</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil

- 33 -

mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylalkylgruppe, in denen der Arylteil und die Alkylteile wie eingangs definiert sind, und  $Z_2$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, oder eine Sulfonsäureestergruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, oder  $Z_2$  zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes  $R_{20}$  ein Sauerstoffatom bedeuten.

Die Alkylierung mit einer Verbindung der Formel V, in der  $Z_2$  eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

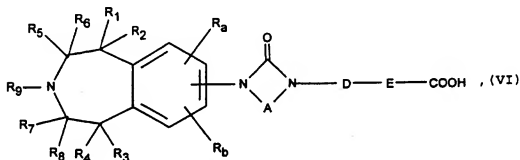
Die reduktive Alkylierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel V wird in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylier-

- 34 -

nung wird jedoch vorzugsweise in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z. B. bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine R<sub>15</sub>O-Gruppe substituiert ist, darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, und E wie eingangs definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R<sub>21</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe oder eine R<sub>15</sub>-Gruppe, wobei

R<sub>15</sub> eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

bedeuten.

- 35 -

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der allgemeinen Formel VI kommen beispielsweise deren Säurechloride, Säureazide, gemischte Anhydride mit aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Kohlensäuremonoester, deren Imidazolide und deren Ester wie deren Alkyl-, Aryl- und Aralkylester wie der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Pentyl-, Phenyl-, Nitrophenyl- oder Benzylester in Betracht.

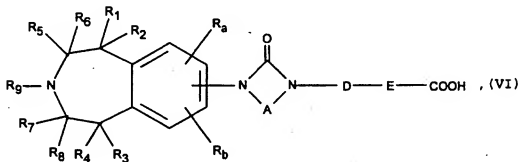
Die Umsetzung einer Carboxyverbindung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan oder besonders vorteilhaft in einem entsprechenden Alkohol der allgemeinen Formel VII gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphor-pentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenyl-phosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden Alkoxy-carbonylverbindung mit einem Alkohol der allgemeinen Formel VII wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylenchlorid oder Ether vorzugsweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

- 36 -

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO$ -Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , A, D, und E wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



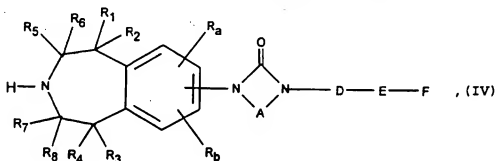
in der

$R_{22}$  eine  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})$ -Gruppe, wobei  $R_{10}$  bis  $R_{12}$  wie eingangs erwähnt definiert sind, und  $Z_3$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, bedeuten.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie Natrium- oder Kaliumjodid und vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat oder Natronlauge oder in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder gegebenenfalls in Gegenwart von Silberkarbonat oder Silberoxid bei Temperaturen zwischen -30 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_9$  eine Alkylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

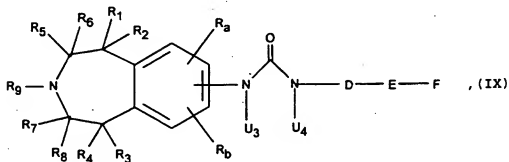
$R_1$  bis  $R_8$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , A, D, E und F wie eingangs definiert sind,

mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte -CH=N- oder -N=CH-Gruppe darstellt:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

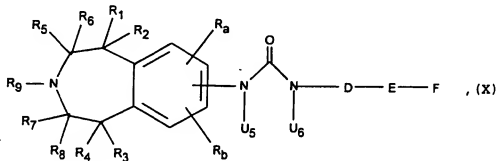
R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U<sub>3</sub> oder U<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>3</sub> oder U<sub>4</sub> eine R<sub>23</sub>-CO-NH-Gruppe bedeuten, wobei R<sub>23</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe darstellen.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Decalin, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumkarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Toluolsulfonsäure oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Acetanhydrid oder Trifluoressigsäureanhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 180°C, besonders vorteilhaft jedoch durch trockenes Erhitzen auf Temperaturen zwischen 120 und 200°C durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann:



Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $D$ ,  $E$  und  $F$  wie eingangs definiert sind, einer der Reste  $U_5$  oder  $U_6$  ein Wasserstoffatom und der andere der Reste  $U_5$  oder  $U_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche zusätzlich endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z.B. durch ein Chlor-, Brom- oder Jodat, durch eine Hydroxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe substituiert ist.

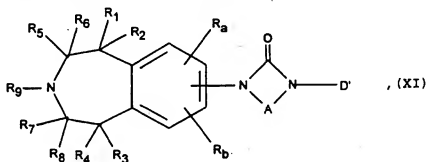
Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.-butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $D$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom er-

- 40 -

setzt ist und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann:

Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$  und A wie eingangs definiert sind und  $D'$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist und außerdem in den vorstehend 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

F wie eingangs definiert ist,

$E'$  eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyngruppe mit jeweils 2 bis 4

- 41 -

Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine  $\text{HNR}_{13}$ - oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei R<sub>13</sub> wie eingangs definiert ist,

Z<sub>5</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine Hydroxy- oder Sulfonsäureestergruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Hydroxy-, Methansulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeuten und zusätzlich die Vinylgruppe in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylngruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehendes Mittels bei Temperaturen zwischen -30 und 200°C durchgeführt.

Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII, in der Z<sub>5</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin oder gegebenenfalls in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie Triphenylphosphin/Azodicarbonsäure-diethylester bei Temperaturen zwischen -20 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, durchgeführt.

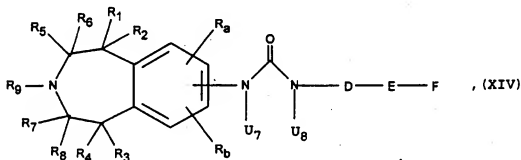
Mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII wird die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol,

- 42 -

Ethanol, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen -30 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine der eingangs erwähnten geradkettigen Alkenylen-  
gruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann:

Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, D, E und F wie eingangs definiert sind, einer der Reste U<sub>7</sub> oder U<sub>8</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>7</sub> oder U<sub>8</sub> eine im Alkylidenteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>HC(OR<sub>24</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe bedeuten, wobei

m die Zahl 1 oder 2 und

R<sub>24</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen.

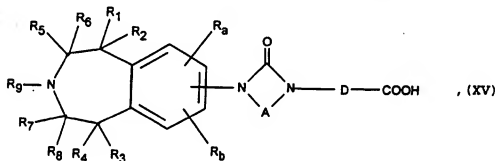
Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Toluol vor-

- 43 -

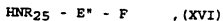
zugsweise in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Essigsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Salzsäure bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, durchgeführt.

k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine im Alkylenteil gegebenenfalls substituierte -CONH-Alkyl-, -CON(Alkyl)-Alkyl-, -NHCO-Alkyl- oder -N(Alkyl)CO-Alkyl-Gruppe darstellt:

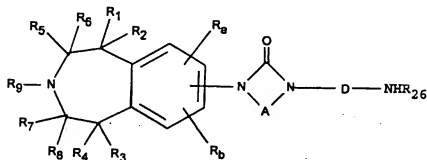
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einem Amin der allgemeinen Formel

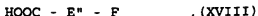


oder Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel



- 44 -

mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in denen

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D und F wie eingangs definiert sind, E" eine gegebenenfalls wie eingangs erwähnte substituierte Alkylengruppe, R<sub>25</sub> und R<sub>26</sub>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen, oder deren reaktionsfähigen Derivaten.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Derivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base und/oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol, Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff oder 2-(1H-Benzotriazol-4-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom darstellt, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, in der R<sub>14</sub> eine Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe darstellt, oder

- 45 -

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthält, so kann diese mittels Hydrierung in eine entsprechende gesättigte Verbindung übergeführt werden.

Die nachträgliche Acylierung oder Sulfonierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem entsprechenden Acyl- oder Sulfonylderivat gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid oder 1-Hydroxy-benzotriazol und gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Hydrierung wird vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino-, Imino- oder Amidinogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, tert. Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxylgruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzrest für eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierte Amidinogruppe die Benzyloxycarbonylgruppe und

als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe, für die Iminogruppe zusätzlich die Methylgruppe und für die Aminogruppe die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder mittels Etherspaltung, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und



- 47 -

60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Ether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure oder Methanol bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung einer Methylgruppe von einer Methyliminogruppe erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Chlorameisensäure-1-chloralkylestern wie Chlorameisensäure-1-chlorethylester vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, 1,2-Dichlorethan, Toluol oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und nachfolgender Behandlung mit einem Alkohol wie Methanol bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Alkohols.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver

Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, neben einer entzündungshemmenden und den Knochenabbau hemmenden Wirkung insbesondere antithrombotische, antiaggregatorische und tumor- bzw. metastasenhemmende Wirkungen.

Beispielsweise wurden die Verbindungen der allgemeinen Formel I auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

# 1. Hemmung der Bindung von $^3\text{H}$ -BIBU 52 an Humanthrombozyten:

Eine Suspension von Humanthrombozyten in Plasma wird mit  $^3\text{H}$ -BIBU 52 [= (3S,5S)-5-[(4'-Amidino-4-biphenyl)oxymethyl]-3-[(carboxy)methyl]-2-pyrrolidinon[3- $^3\text{H}$ -4-biphenyl]]], das den literaturbekannten Liganden  $^{125}\text{I}$ -Fibrinogen ersetzt, (siehe DE-A-4,214.245) und verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanz inkubiert. Der freie und gebundene Ligand wird durch Zentrifugation getrennt und durch Szintillationszählung quantitativ bestimmt. Aus den Meßwerten wird die Hemmung der  $^3\text{H}$ -BIBU 52-Bindung durch die Testsubstanz bestimmt.

Hierzu wird aus einer Antikubitalvene Spenderblut entnommen und mit Trinatriumzitrat antikoaguliert (Endkonzentration 13 mM). Das Blut wird 10 Minuten bei  $170 \times g$  zentrifugiert und das überstehende plättchenreiche Plasma (PRP) abgenommen. Das Restblut wird zur Gewinnung von Plasma noch einmal scharf abzentrifugiert. Das PRP wird mit autologem Plasma 1:10 verdünnt. 750  $\mu\text{l}$  werden mit 50  $\mu\text{l}$  physiologischer Kochsalzlösung, 100  $\mu\text{l}$  Testsubstanzlösung, 50  $\mu\text{l}$   $^{14}\text{C}$ -Sucrose (3.700 Bq) und 50  $\mu\text{l}$   $^3\text{H}$ -BIBU 52 (Endkonzentration: 5 nM) bei Raumtemperatur 20 Minuten inkubiert. Zur Messung der unspezifischen Bindung wird anstelle der Testsubstanz 5  $\mu\text{l}$  BIBU 52 (Endkonzentration: 30  $\mu\text{M}$ ) eingesetzt. Die Proben werden 20 Sekunden bei  $10000 \times g$  zentrifugiert und der Überstand abgezogen. 100  $\mu\text{l}$  hiervon werden zur Bestimmung des freien Liganden gemessen. Das Pellet wird in 500  $\mu\text{l}$  0,2N NaOH gelöst, 450  $\mu\text{l}$  werden mit 2 ml Szintillator und 25  $\mu\text{l}$  5N HCl versetzt und gemessen. Das im Pellet noch verbliebene Restplasma wird aus dem  $^{14}\text{C}$ -Gehalt bestimmt, der gebundene Ligand aus der  $^3\text{H}$ -Messung. Nach Abzug der unspezifischen Bindung wird die Pelletaktivität gegen die Konzentration der Testsubstanz aufgetragen und die Konzentration für eine 50%ige Hemmung der Bindung ermittelt.

## 2. Antithrombotische Wirkung:

### Methodik

Die Thrombozytenaggregation wird nach der Methode von Born und Cross (J. Physiol. 170, 397 (1964)) in plättchenreichem Plasma gesunder Versuchspersonen gemessen. Zur Gerinnungshemmung wird das Blut mit Natriumcitrat 3,14 % im Volumenverhältnis 1:10 versetzt.

### Collagen-induzierte Aggregation

Der Verlauf der Abnahme der optischen Dichte der Plättchensuspension wird nach Zugabe der aggregationsauslösenden Substanz photometrisch gemessen und registriert. Aus dem Neigungswinkel der Dichtekurve wird auf die Aggregationsgeschwindigkeit geschlossen. Der Punkt der Kurve, bei dem die größte Lichtdurchlässigkeit vorliegt, dient zur Berechnung der "optical density".

Die Collagen-Menge wird möglichst gering gewählt, aber doch so, daß sich eine irreversibel verlaufende Reaktionskurve ergibt. Verwendet wird das handelsübliche Collagen der Firma Hormonchemie, München.

Vor der Collagen-Zugabe wird das Plasma jeweils 10 Minuten mit der Substanz bei 37°C inkubiert.

Aus den erhaltenen Meßzahlen wird graphisch eine EC<sub>50</sub> bestimmt, die sich auf eine 50%ige Änderung der "optical density" im Sinne einer Aggregationshemmung bezieht.

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

| Substanz<br>(Beispiel Nr.) | Fibrinogen-<br>Bindungstest<br>IC <sub>50</sub> [nM] | Hemmung der<br>Plättchenaggregation<br>EC <sub>50</sub> [nM] |
|----------------------------|--|--|
| 3                          | 390  | 1200   |
| 1 (3)                      | 57   | 150  |
| 1 (2)                      | 150  | 140  |
| 9                          | 100  | 160  |
| 1 (6)                      | 750  | 3700   |
| 3 (5)                      | 340  | 1000   |
| 1 (18)                     | 26   | 3300   |
| 1 (20)                     | 360  | 3700   |
| 11 (11)                    | 250  | 4000   |
| 11 (13)                    | 450  |  |
| 15 (6)                     | 880  |  |

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf Zell-Zell- bzw. Zell-Matrix-Wechselwirkungen eignen sich die neuen cyclischen Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, z.B. bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von venösen und arteriellen Thrombosen, von zerebrovasculären Erkrankungen, von Lungenembolien, des Herzinfarktes, der Arteriosklerose, der Osteoporose und der Metastasierung von Tumoren und der Therapie genetisch bedingter oder auch erworbener Störungen der Interaktionen von Zellen untereinander oder mit soliden Strukturen. Weiterhin eignen sich diese zur Begleittherapie bei der Thrombolyse mit Fibrinolytica oder Gefäßinterventionen wie transluminaler Angioplastie oder auch bei der Therapie von Schockzuständen, der Psoriasis, des Diabetes und von Entzündungen.

- 53 -

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der vorstehend erwähnten Krankheiten liegt die Dosis zwischen 0,1 µg und 30 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 1 µg bis 15 mg/kg Körpergewicht, bei bis zu 4 Gaben pro Tag. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie Thromboxan-Rezeptor-Antagonisten und Thromboxansynthesehemmer oder deren Kombinationen, Serotonin-Antagonisten, α-Rezeptorantagonisten, Alkylnitate wie Glycerintrinitrat, Phosphodiesterasehemmer, Prostacyclin und deren Analoga, Fibrinolytica wie tPA, Prourokinase, Urokinase, Streptokinase, oder Antikoagulantien wie Heparin, Dermatansulfat, aktiviertes Protein C, Vitamin K-Antagonisten, Hirudin, Inhibitoren des Thrombins oder anderer aktivierter Gerinnungsfaktoren, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanz wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsprodukte:Beispiel I

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-[1-(methoxycarbonyl)ethyl]-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

4,9 g 7-[[1-(Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 3,0 g [trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-isocyanat (hergestellt aus dem entsprechenden Amin-hydrochlorid durch Umsetzung mit Phosgen) werden in 5 ml Dioxan 3 Tage bei Raumtemperatur und anschließend noch 4 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (65:35 und 50:50) gereinigt.

Ausbeute: 5,4 g (68 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

Das (3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepin-7-yl)-isocyanat wird durch Umsetzung des entsprechendenamins mit Phosgen erhalten. Das N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-amin [R<sub>f</sub>-Wert: 0,64 (Kieselgel; Toluol/Dioxan/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 20:50:20:10)] wird durch reduktive Aminierung von 1-Benzyl-4-piperidon mit Aminoacetaldehyd-dimethylacetal erhalten.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:1)



- 55 -

(2) 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-semicarbazid

Umsetzung von 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]hydrazin mit (3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)isocyanat.

Schmelzpunkt: 163-165°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:4)

(3) N-(2,2-Diethoxyethyl)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-yl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

Das eingesetzte N-(2,2-Diethoxyethyl)-N-(1,4-dioxaspiro[4,5]-decan-8-yl)-amin [R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/-Methanol = 20:1)] wird durch reduktive Aminierung von 1,4-Cyclohexandion-monoethylenketal mit Aminoacetaldehyd-diethylacetal erhalten.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

(4) N-(3-tert. Butyloxycarbonyl-9-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-N'-(2,2-diethoxyethyl)-N'-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]harnstoff

Herstellung des Isocyanats in situ durch Behandlung der Verbindung des Beispiels VI(3) mit Phosphorsäurediphenylesterazid in Gegenwart von Triethylamin.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(5) N-(3-tert. Butyloxycarbonyl-8-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-N'-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]harnstoff

Beispiel II

7-[[1-(Methoxycarbonyl)ethyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

---

Zu 4,59 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 2,3 g N-Ethyl-diisopropylamin in 5 ml Dimethylformamid werden 2,97 g D,L-2-Brompropionsäure-methylester gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur, 1 Stunde bei 50°C und dann noch 4 Stunden bei 75°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit Eiswasser versetzt und mit tert. Butyl-methylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser, verdünnter Zitronensäure und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (73:27) gereinigt.

Ausbeute: 5,7 g (93 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 95-98°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Analog Beispiel II wird folgende Verbindung enthalten:

(1) 7-[[2-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 6:4)

Beispiel III

7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

---

17,3 g 7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin werden in 200 ml Essigester mit 3 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 50 psi eine Stunde hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit tert. Butyl-methylether erhitzt und abgekühlt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit tert. Butyl-methylether gewaschen und getrocknet.

- 57 -

Ausbeute: 12,2 g (79 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 102-104°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Amino-3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
x 2 HCl x 0,5 H<sub>2</sub>O

Durchführung in Methanol/methanolischer Salzsäure

Schmelzpunkt: 220-230°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäß-  
riges Ammoniak = 95:5:2)

Ber.: C 54,94 H 7,45 N 9,85 Cl 24,95

Gef.: 54,64 7,56 9,69 25,12

(2) 7-Amino-3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-  
4-on

Schmelzpunkt: 186-191°C

(3) 7-Amino-1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-  
2-on

Schmelzpunkt: 117-121°C

(4) 8-Amino-7-methoxycarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetra-  
hydro-1H-3-benzazepin

Schmelzpunkt: 125-128°C

9-Amino-7-methoxycarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-  
1H-3-benzazepin

Schmelzpunkt: 201-203°C

Hydrierung des Gemisches der entsprechenden Nitroverbindungen  
aus Beispiel IV(2) und anschließende chromatographische Tren-  
nung der Isomeren auf Kieselgel mit Cyclohexan/Methylenchlorid  
(8:100) und Methylenchlorid/Essigester (100:6)

Beispiel IV7-Nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu einer auf -10°C abgekühlten Lösung von 100 g 3-Trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin [ $R_f$ -Wert: 0,76 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1), hergestellt durch Umsetzung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepin mit Trifluoressigsäuremethylester] in 260 ml konzentrierter Schwefelsäure wird innerhalb von 2 Stunden eine Mischung aus 29,9 ml 65tige Salpetersäure und 10 ml konzentrierte Schwefelsäure bei einer Innentemperatur von -5 bis -12°C zugetropft. Danach wird noch 4 Stunden bei -10°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegeben, mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 3x mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 80 ml tert.-Butyl-Methylether unter Rühren zum Sieden erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Das erhaltene Produkt wird mit tert.-Butyl-methylether gewaschen und dann im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 75 g (64% der Theorie),

Schmelzpunkt: 121-123°C

$R_f$ -Wert: 0,57 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester 2:1)

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3,4-Bis-(carboxymethyl)-nitrobenzol

Schmelzpunkt: 198-200°C

$R_f$ -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/Eisessig = 95:5:2)

(2) 7-Methoxycarbonyl-8-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und

7-Methoxycarbonyl-9-nitro-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

$R_f$ -Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Methylenchlorid = 1:9)

Das nach der Nitrierung erhaltene Rohprodukt wird durch Behandlung mit Thionylchlorid und anschließender Umsetzung mit Metha-

nal in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin in die Methylester überführt. Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 7-Carboxy-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin (Schmelzpunkt: 244-246°C) wird durch Umsetzung von 7-Carboxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid mit Trifluoressigsäuremethylester in Methanol und in Gegenwart von Triethylamin erhalten.

#### Beispiel V

1-(4-Piperidiny1)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

---

10,9 g 1-(1-Benzyl-4-piperidiny1)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on werden in 200 ml Methanol bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi 14 Stunden in Gegenwart von 4,5 g Palladium auf Kohle hydriert. Es wird filtriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 8,42 g (94 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95:5:1)

#### Beispiel VI

1-(1-Benzyl-4-piperidiny1)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

---

Zu 15,79 g 1-(1-Benzyl-4-piperidiny1)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on in 150 ml Methanol werden 9 ml 4N Natronlauge gegeben und 45 Minuten auf dem Dampfbad erhitzt. Der beim Einengen erhaltene Rückstand wird mit 100 ml Tetrahydrofuran und 7,9 g Pyrokohlensäure-di-tert.butylester versetzt, wonach 15 ml 2N Natronlauge zugetropft werden. Nach 30 Minuten Rühren wird das Reaktionsgemisch mit tert. Butyl-methylether und gesättigter Kochsalzlösung versetzt, die wäßrige Phase wird mit tert. Butyl-methylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet,

- 60 -

eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (97:3 und 95:5) gereinigt.

Ausbeute: 9,6 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 171-174°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(2-Carboxyethyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 149-151°C

(2) 1-Carboxymethyl-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,16 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(3) 7-Carboxy-9-fluor-3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

(4) 7-Carboxy-8-fluor-3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

#### Beispiel VII

1-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

---

23,01 g N-(1-Benzyl-4-piperidinyl)-N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff werden mit 85 ml Trifluoressigsäure eine Stunde auf dem Dampfbad erhitzt. Es wird eingeeengt und der Rückstand zwischen Essigester und wäßriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen und

- 61 -

dann getrocknet. Es wird eingeeengt, der Rückstand mit tert.-Butyl-methylether gerührt und der Feststoff abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 15,89 g (89 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 169-171°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:1)

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels I(3).

Schmelzpunkt: 214-216°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:3)

(2) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 132-134°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Methylenchlorid/Essigester = 85:15)

#### Beispiel VIII

1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-hydrazin

Zu 22,2 g 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexanon-acetylhydrazon (Schmelzpunkt: 101-104°C, hergestellt durch Umsetzung von Acetylhydrazin mit 4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexanon) und 7,9 g Natriumcyanborhydrid in 1,9 l Methanol werden 5,3 ml Eisessig zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit Wasser versetzt, mit Natriumbicarbonat leicht alkalisch gestellt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Essigester durch Erwärmen gelöst, die Lösung im Eisbad abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und mit kaltem Essigester

- 62 -

gewaschen. Der Feststoff wird in tert.-Butyl-methylether erhitzt, es wird abgekühlt, das Produkt wird abgesaugt, mit tert.-Butyl-methylether gewaschen und dann getrocknet.  
Ausbeute: 7,0 g (31 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 98-100°C

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(Benzylamino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels IX und Benzylamin,  
Isolierung der trans-Verbindung durch Chromatographie über Aluminiumoxid.

Schmelzpunkt: 205-208°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 100:2)

(2) 1-[trans-4-(Methylamino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels IX und Methylamin,  
Isolierung der trans-Verbindung durch Chromatographie über Aluminiumoxid.

Schmelzpunkt: 169-171°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,19 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 100:3)

#### Beispiel IX

1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

---

12,7 g 1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und 9,7 g Pyridiniumchlorchromat werden in 60 ml Methylenchlorid 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird nochmal 1 g Pyridiniumchlorchromat zugegeben und weitere 3 Stunden gerührt. Es wird vom Feststoff abgesaugt, das Filtrat wird eingeeengt und der



- 63 -

Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (40:1) gereinigt.

Ausbeute: 7,6 g (60 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 80-82°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

#### Beispiel X

1-(4-Hydroxycyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

23,5 g 1-(4-Oxocyclohexyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on werden in 600 ml Methanol 6 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 6 g Platinoxid und einem Wasserstoffdruck von 3 bar hydriert. Es wird vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat eingengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:5) gereinigt.

Ausbeute: 12,8 g (54 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 20:1)

Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Durchführung in Essigester mit Palladium/Kohle

Schmelzpunkt: 165-168°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) 1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Durchführung in Essigester mit Palladium/Aktivkohle.

Schmelzpunkt: 108-110°C

(3) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XI

3-[trans-4-[(2,2-Dimethoxyethyl)amino]cyclohexan]propionsäure-methylester x 0,5 Fumarsäure

---

23,8 g 3-(4-Oxocyclohexan)propionsäure-methylester, 14,1 ml Aminoacetaldehyd-dimethylacetal und 60 g Molekularsieb (3Å) werden mit 300 ml Toluol 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird filtriert und das Filtrat bei 40°C im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in 100 ml Methanol gelöst und bei -25 bis -30°C portionsweise mit 3,8 g Natriumborhydrid versetzt. Es werden 15 Minuten bei -25°C, 30 Minuten bei -10°C und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingengt, mit Wasser versetzt und mit Salzsäure ein pH-Wert von 5 eingestellt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit Kaliumcarbonat alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterextrakte werden getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 34,7 g (98 % der Theorie),

Zur cis/trans-Trennung werden 1,35 g in 6 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren mit 0,29 g Fumarsäure in 1 ml Tetrahydrofuran versetzt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, der Feststoff wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran und tert.-Butyl-methylether gewaschen.

Ausbeute: 0,97 g (58,5 % der Theorie),

Zur weiteren Reinigung wird aus Isopropanol umkristallisiert.  
Schmelzpunkt: 163-164°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Kieselgel, mit Ammoniak behandelt; Essigester/Methanol = 9:1)

Beispiel XII

N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-N'-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

Zu 1,02 g Imidazol und 1,78 g N,N'-Carbonyldiimidazol in 7 ml Dimethylformamid werden bei -8°C 2,58 g 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 7 ml Dimethylformamid innerhalb von 18 Minuten zugetropft. Nach 25 Minuten Rühren bei -5°C wird eine Mischung aus 3,31 g 3-[trans-4-[(2,2-Dimethoxyethyl)aminocyclohexan]propionsäure-methylester x 0,5 Fumarsäure, 2,77 ml Triethylamin und 15 ml Dimethylformamid auf einmal zugegeben. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird auf 150 ml Wasser gegeben, 10 Minuten gerührt und abdekantiert. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus tert.-Butyl-methylether/Cyclohexan kristallisiert.

Ausbeute: 4,83 g (86 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 116-118°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 7:3)

Ber.: C 58,16 H 6,87 N 7,54

Gef.: 58,28 7,00 7,65

Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) N-(2-Hydroxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-N'-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

Schmelzpunkt: 162-165°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,12 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

(2) N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

- 66 -

(3) N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]cyclohexyl]-N'-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

Schmelzpunkt: 103-105°C

(4) N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]cyclohexyl]-N'-[3-(2,2,2-trifluorethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:2)

### Beispiel XIII

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x HCl

Hergestellt analog Beispiel 1 aus der Verbindung des Beispiels X(1).

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,46 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |       |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|------|
| Ber.: | C | 62,62 | H | 7,64 | N | 9,98  | Cl | 8,40 |
| Gef.: |   | 62,24 |   | 7,67 |   | 10,01 |    | 8,86 |

### Beispiel XIV

1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 4 aus der Verbindung des Beispiels XIII.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung : 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|------|
| Ber.: | C | 63,36 | H | 7,86 | N | 9,64 | Cl | 8,13 |
| Gef.: |   | 63,34 |   | 7,88 |   | 9,73 |    | 8,11 |

Beispiel XV

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin

5,0 g N-Benzyl-N-[trans-4-[2-methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin werden in 150 ml Methanol mit 1,0 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 1 3/4 Stunden bei 50 C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Es wird filtriert und eingedampft.

Ausbeute: 3,3 g (92 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,20 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 9:1:0,4)

Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-aminoacetaldehyd-diethylacetal

R<sub>f</sub>-Wert: 0,60 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 3:2)

Beispiel XVI

N-Benzyl-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-ethanolamin

6,2 g N-[trans-4-[2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-benzylamin-hydrochlorid, 12,8 g N-Ethyl-diisopropylamin und 5,0 g 2-Bromethanol werden 22 Stunden bei 100°C gerührt und dann abgekühlt. Es wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die wäßrige Phase wird mit Essigester ausgeschüttelt und die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Essigesterphase wird eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) gereinigt.

Ausbeute: 5,1 g (80 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung erhalten:

(1) N-Benzyl-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-aminoacetaldehyd-diethylacetal

R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 9:1)

#### Beispiel XVII

N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-benzylamin-hydrochlorid.

8,0 g 3-(trans-4-Aminocyclohexyl)propionsäure-methylester-hydrochlorid, 4,3 g Benzaldehyd und 5,0 ml Triethylamin in 150 ml Methanol werden mit 1,0 g Raney-Nickel bei 50 °C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi 4 Stunden hydriert. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt, die wäßrige Phase wird mit Natronlauge auf pH 8-9 gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Diethylether suspendiert und mit methanolischer Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7,4 g (66 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 170-172°C

Ber.: C 65,47 H 8,40 N 4,49 Cl 11,37

Gef.: 65,38 8,44 4,46 11,40

#### Beispiel XVIII

3-Cyclopropyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-hydrochlorid

Zu 20,5 g 3,4-Bis-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-nitrobenzol in 200 ml Dimethylformamid werden bei 70-80°C eine Mischung aus 3,2 g Cyclopropylamin und 15,2 g N-Ethyl-diisopropylamin innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Anschließend wird 6 Stunden bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 g Eiswasser-Mischung gegossen und mit tert.-Butyl-methylether nochmals extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und

- 69 -

Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in einem Gemisch aus 50 ml Aceton und 50 ml Diethylether gelöst und dann mit etherischer Salzsäure versetzt. Nach einigem Rühren wird abgesaugt und der Feststoff wenig Diethylether und Aceton gewaschen.

Ausbeute: 4,7 g (30 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 220°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert der freien Base: 0,65 (Kieselgel; Methylenchlorid/-Methanol = 95:5)

#### Beispiel XIX

##### 3,4-Bis-[2-(methansulfonyloxy)ethyl]-nitrobenzol

Zu 13,6 g 3,4-Bis-(2-hydroxyethyl)-nitrobenzol (Schmelzpunkt: 117-119°C; hergestellt aus 2,4-Bis-(carboxymethyl)-nitrobenzol durch Veresterung mit Methanol/Thionylchlorid und nachfolgender Reduktion mit Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Methanol) und 18,44 g Methansulfonsäurechlorid in 160 ml Methylenchlorid werden bei 0 bis 10°C unter Rühren 17,6 g Triethylamin zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren wird mit Eiswasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch Kristallisation mit wenig Essigester und Rühren mit tert.-Butyl-methylether gereinigt.

Ausbeute: 20,5 g (87 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 91-100°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

#### Beispiel XX

##### 7-Amino-3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Zu 450 mg 7-Amino-3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-4-on in 10 ml Tetrahydrofuran werden unter Rühren 8,8 ml einer 1-molaren Boranlösung in Tetrahydrofuran zugegeben und dann 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Es wird nochmal 1 ml der Boranlösung zugegeben und weitere 4 Stunden

- 70 -

erhitzt. Anschließend wird eingeeengt, der Rückstand mit 10 ml halbkonzentrierter Salzsäure versetzt und 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Es wird eingeeengt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Natronlauge verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 410 mg (93 % der Theorie),

$R_f$ -Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Analog Beispiel XX werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 7-Amino-1,1,3-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Isolierung als Hydrochlorid

Schmelzpunkt: 267-280°C

Ber.: C 56,32 H 8,00 N 10,10 Cl 25,58

Gef.: 56,19 8,02 10,01 24,98

(2) 7-Amino-3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Darstellung aus der entsprechenden Trifluoracetylverbindung

$R_f$ -Wert: 0,78 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

#### Beispiel XXI

7-Nitro-1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on  
und

3,5-Dimethyl-7-nitro-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-4-on

---

Zu 60 g 3-tert. Butyloxycarbonyl-7-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 600 ml Essigester wird unter starkem Rühren ein Gemisch aus 190 g Natriummetaperjodat und 6,2 g Rutheniumtrichlorid-hydrat in 800 ml Wasser zugegeben. Nach 2 und 3 Stunden Rühren werden jeweils weitere 22 g Natriummetaperjodat in wenig Wasser zugegeben. Nach einer weiteren Stunde wird mit Essigester verdünnt und abgesaugt. Die wäßrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Na-



triumthiosulfat- und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und unter Eiskühlung mit 60 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach Rühren über Nacht wird mit Methylenchlorid und Methanol verdünnt und mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutral gewaschen. Die organische Phase wird eingeeengt, der Rückstand mit 150 ml Essigester aufgeköcht, es wird unter Rühren abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt.

8,0 g dieses Gemisches bestehend aus 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on und 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-4-on, 120 ml Methylenchlorid, 22,2 g Methyljodid, 20,5 g pulverisiertes Kaliumhydroxid und 800 mg Dibenzo-18-krone-6 werden 5 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Es werden noch 5 ml Methyljodid zugegeben und weitere 16 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid und Wasser verdünnt und mit Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumhydrogensulfat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (1:1 bis 2:8) getrennt.

Dabei werden folgende Verbindungen erhalten:

3,5-Dimethyl-7-nitro-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-4-on

Ausbeute: 240 mg (2,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 192-194°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

und

7-Nitro-1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-2-on

Ausbeute: 2,4 g (25 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 85-89°C

R<sub>F</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Beispiel XXII

1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

---

20 g 7-[(2,2-Dimethoxyethyl)amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin [ $R_f$ -Wert: 0,59 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:2)], hergestellt durch Umsetzung von 7-Amino-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin mit Bromacetaldehyddimethylacetal in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin] und 8,3 g 2-(Ethoxycarbonyl)ethylisocyanat werden in 10 ml Dioxan 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (3:7) gereinigt.

Ausbeute: 17,2 g (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 88-91°C

Analog Beispiel XXII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-(Ethoxycarbonylmethyl)-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 105-110°C

Beispiel XXIII

1-(2-Carboxyethyl)-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

---

7,5 g 1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on, 80 ml Tetrahydrofuran, 4,5 ml Wasser und 17,5 ml 2N Natronlauge werden 3 Stunden bei 50°C gerührt. Es wird abgekühlt, mit 4,8 ml Ameisensäure versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wird mit 16 ml Wasser versetzt, es werden 6,6 ml Ameisensäure, 5,3 ml 37%ige Formalinlösung und 2,95 g Natriumhydrogencarbonat zugegeben und 18 Stunden bei 65°C gerührt. Es werden 16 ml 2N Salzsäure zugegeben, eingeeengt, nochmals 16 ml 2N Salzsäure

- 73 -

zugesezt und erneut eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol gerührt, der Feststoff abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton zur Kristallisation gebracht, abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,69 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-Carboxymethyl-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 273-275°C

#### Beispiel XXIV

9-Fluor-7-methoxycarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

---

Zu 2,9 g 9-Amino-7-methoxycarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin in 50 ml Methylenchlorid werden 1,2 g Nitrosonium-tetrafluorborat gegeben und 30 Minuten gerührt. Es werden 30 ml 1,2-Dichlorbenzol zugesezt und anschließend bei einer Badtemperatur von 110°C das Methylenchlorid abdestilliert. Es wird noch eine Stunde auf 150°C erhitzt, abgekühlt, eingeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (2:8) gereinigt.

Ausbeute: 2,1 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 100-102°C

Analog Beispiel XXIV wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 8-Fluor-7-methoxycarbonyl-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

Herstellung der Endprodukte:Beispiel 1

3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid

4,7 g 3-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin werden mit 20 ml Eisessig und 50 ml 3N Salzsäure 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehen bei Raumtemperatur über Nacht wird eingeeengt und der Rückstand mehrmals mit Toluol nachgedampft. Der Rückstand wird mit Aceton verrührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton und Diethylether gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 3,28 g (88 % der Theorie),

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 61,39 H 7,17 N 9,34 Cl 7,88

Gef.: 61,48 7,20 9,37 8,03

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin-hydrochlorid x H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,41 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 59,80 H 7,53 N 8,72 Cl 7,36

Gef.: 59,43 7,86 8,69 7,85

(2) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 HCl x H<sub>2</sub>O

Durchführung mit 3N Salzsäure

- 75 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |       |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| Ber.: | C | 53,77 | H | 7,38 | N | 11,40 | Cl | 14,43 |
| Gef.: |   | 53,52 |   | 7,46 |   | 10,92 |    | 14,75 |

(3) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 HCl x 0,5 H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,74 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |       |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| Ber.: | C | 53,85 | H | 7,10 | N | 11,96 | Cl | 15,14 |
| Gef.: |   | 53,76 |   | 7,10 |   | 11,75 |    | 15,79 |

(4) 1-(1-Carboxymethyl-4-piperidiny)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,71 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(5) 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on x 1,1 HCl

Schmelzpunkt: >220°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,58 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |       |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|------|
| Ber.: | C | 60,24 | H | 7,15 | N | 12,77 | Cl | 8,89 |
| Gef.: |   | 60,33 |   | 7,16 |   | 12,92 |    | 8,63 |

(6) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2,5 HCl x 3,5 H<sub>2</sub>O

Durchführung mit 2N Salzsäure

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|-------|
| Ber.: | C | 53,31 | H | 7,27 | N | 8,88 | Cl | 14,05 |
| Gef.: |   | 53,43 |   | 7,37 |   | 8,88 |    | 14,17 |

- 76 -

(7) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
x 2,6 HCl x 4 H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|-------|
| Ber.: | C | 46,57 | H | 7,56 | N | 9,87 | Cl | 16,25 |
| Gef.: |   | 46,43 |   | 7,55 |   | 9,79 |    | 16,21 |

(8) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cinnamyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
x 1,1 HCl

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,08 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 90:10:2)

|       |   |       |   |      |   |      |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|------|
| Ber.: | C | 68,73 | H | 7,46 | N | 7,76 | Cl | 7,20 |
| Gef.: |   | 68,87 |   | 7,61 |   | 7,71 |    | 7,40 |

(9) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
x HCl

Schmelzpunkt: >230°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|------|
| Ber.: | C | 64,99 | H | 7,85 | N | 9,09 | Cl | 7,67 |
| Gef.: | C | 64,35 |   | 7,86 |   | 9,02 |    | 7,64 |

(10) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x  
1,2 HCl x 0,5 H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: 240°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|------|
| Ber.: | C | 61,82 | H | 8,04 | N | 9,01 | Cl | 9,12 |
| Gef.: | C | 62,13 |   | 8,05 |   | 9,08 |    | 9,00 |

- 77 -

(11) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,5,5-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(12) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(1,1,3,5,5-pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(13) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(14) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,3,4-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(15) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2,2,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(16) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(17) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2-carboxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(18) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-propargyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
Schmelzpunkt: 182-185°C

Ber.: C 70,89 H 7,85 N 9,92

Gef.: C 70,64 7,82 9,87

(19) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x H<sub>2</sub>O

- 78 -

Schmelzpunkt: 176-180°C (Zers.)

Ber.: C 62,29 H 8,36 N 8,72 Cl 7,35

Gef.: C 62,15 8,53 8,80 7,58

(20) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(2-carboxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 293-299°C (Zers.)

Ber.: C 60,78 H 7,34 N 8,50 Cl 7,18

Gef.: C 60,62 7,41 8,30 7,35

(21) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-[3-(2-carboxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 5(1)

Durchführung mit Trifluoressigsäure, Isolierung als Hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,30 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 61,47 H 7,54 N 8,27 Cl 6,98

Gef.: C 61,41 7,63 8,24 6,82

(22) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(23) 1-[1-(1-Phenyl-2-carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

(24) 1-[1-[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,55 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)



- 79 -

Massenspektrum:  $(M+H)^+ = 464$ 

- (25) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(3-aminopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid
- (26) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(9-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid  
 $R_f$ -Wert: 0,44 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)
- (27) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(9-chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- (28) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(8-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid
- (29) 1-[trans-4-[( $\alpha$ -Carboxybenzyl)amino]cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid
- (30) 1-[trans-4-[( $\alpha$ -Carboxybenzyl)amino]cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid
- (31) 1-[trans-4-[(3-Pyridyl)-carboxymethyl]amino]cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trihydrochlorid
- (32) 1-[trans-4-[(3-Pyridyl)-carboxymethyl]amino]cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trihydrochlorid
- (33) 1-[1-(1-Carboxy-2-propyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid  
 $R_f$ -Wert: 0,65 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(34) 1-[1-(2-Carboxy-1-propyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid  
 $R_f$ -Wert: 0,61 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum:  $M^+$  = 400

(35) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(3-pyridylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid x 0,8 H<sub>2</sub>O

$R_f$ -Wert: 0,39 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 59,63 H 7,08 N 9,93 Cl 12,57

Gef.: C 59,40 7,09 10,22 12,32

(36) 1-[trans-4-[(1-Carboxyethyl)amino]cyclohexyl]-3-(3-methyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

(37) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(2-methoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,5 H<sub>2</sub>O

$R_f$ -Wert: 0,33 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 61,40 H 8,04 N 8,59 Cl 7,25

Gef.: C 61,44 7,97 8,55 7,42

(38) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-hydrochlorid x 0,3 H<sub>2</sub>O

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 6(7); Durchführung der Esterspaltung mit Lithiumhydroxid

Schmelzpunkt: 212-215°C

Ber.: C 66,88 H 8,44 N 9,36

Gef.: C 66,92 8,47 9,47

- 81 -

(39) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(2-dimethyl-aminoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Schmelzpunkt: >250°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(40) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(6-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

### Beispiel 2

3-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin

Zu 5,0 g N-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-[1-(methoxycarbonyl)ethyl]-N''-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff in siedendem Toluol werden 60 mg Kalium-tert.butylat gegeben und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit wenig Eisessig versetzt und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und zweimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 5,1 g (100 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog Beispiel 2 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 3-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-1-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin

Herstellung durch mehrstündiges Erhitzen von 7-[[2-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]amino]-3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und [trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-isocyanat auf 160-170°C.

Schmelzpunkt: 131-133°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,61 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

### Beispiel 3

3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid x 0,65 NaCl

Eine Mischung aus 900 mg 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-hydantoin-hydrochlorid, 336 mg Natriumhydrogencarbonat, 490 mg 37%iger Formalinlösung und 920 mg Ameisensäure in 8 ml Wasser werden 3 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, mit Salzsäure versetzt und wieder eingeengt. Der Rückstand wird mit 2 ml Wasser gerührt und der Überstand vom Rückstand abdekantiert. Der Rückstand wird mit Toluol versetzt, es wird eingeengt und der Rückstand mit Aceton verrührt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 860 mg (86 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,11 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 90:10:2)

Ber.: C 57,42 H 6,63 N 8,37 Cl 11,65

Gef.: 56,88 6,83 8,37 11,77

Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 3-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-1-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-hydantoin x 1,5 HCl x 0,2 H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 60,07 H 7,44 N 8,41 Cl 10,64

Gef.: 60,63 7,73 8,20 10,36

(2) 1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 3,3 HCl x 1 NaCl x 3 H<sub>2</sub>O

- 83 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|-------|
| Ber.: | C | 41,72 | H | 6,57 | N | 8,85 | Cl | 24,07 |
| Gef.: |   | 40,90 |   | 6,21 |   | 8,58 |    | 24,08 |

(3) 2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(4) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-[3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on x 2,5 HCl x 2,5 H<sub>2</sub>O

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 8; nachfolgende Esterspaltung durch Erhitzen mit 2N Salzsäure.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|-------|
| Ber.: | C | 55,57 | H | 7,32 | N | 8,93 | Cl | 14,14 |
| Gef.: |   | 55,73 |   | 7,15 |   | 8,73 |    | 13,71 |

(5) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-[3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on x 2,7 HCl x 4,1 H<sub>2</sub>O

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels 8(1); nachfolgende Esterspaltung durch Erhitzen mit 2N Salzsäure.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|------|----|-------|
| Ber.: | C | 47,07 | H | 7,71 | N | 9,55 | Cl | 16,31 |
| Gef.: |   | 47,02 |   | 7,81 |   | 9,53 |    | 16,28 |

(6) 1-[trans-4-(N-Cyclopropyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung analog Beispiel 3(4)

(7) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-5-

phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(8) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(9) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5,5-dimethyl-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(10) 1-[trans-4-(N-Butyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid  
Durchführung analog Beispiel 3(4)

(11) 1-[trans-4-(N-Cyclopentyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid  
Durchführung analog Beispiel 3(4)

(12) 1-[4-(2-Carboxyethyl)phenyl]-3-(3,4-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(13) 1-[1-(1-Phenyl-2-carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

(14) 1-[1-[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trihydrochlorid

(15) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(3-dimethylaminopropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

- 85 -

(16) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(9-fluor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,36 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(17) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(9-chlor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(18) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(8-fluor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

(19) 1-[1-(1-Carboxy-2-propyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:2)

(20) 1-[1-(2-Carboxy-1-propyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,47 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:2)

(21) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(6-fluor-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

#### Beispiel 4

1-[1-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 750 mg 1-[1-[2-(Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

- 86 -

x 3,3 HCl x 1 NaCl x 3 H<sub>2</sub>O in 25 ml Methanol werden bei -40°C 720 mg Thionylchlorid zugetropft. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand mehrfach mit Toluol und Methanol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und 2N Kaliumcarbonat-Lösung verteilt, die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 450 mg (90 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,75 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 80:20:2)

Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(Methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Thionylchlorid und Salzsäuregas

R<sub>f</sub>-Wert: 0,64 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(2) 1-[trans-4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

(3) 1-[trans-4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

(4) 1-[trans-4-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(2-ethoxycarbonyl-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas

(5) 1-[1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-di-



- 87 -

hydrochlorid

Durchführung mit Salzsäuregas und Thionylchlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäß-  
riges Ammoniak = 80:20:2)

(6) 1-[1-[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-  
tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydro-  
chlorid

Durchführung mit Salzsäuregas und Thionylchlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäß-  
riges Ammoniak = 80:20:2)

(7) 1-[1-[2-(Isobutyloxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-  
(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-  
dihydrochlorid

(8) 1-[1-[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-4-piperi-  
diny]l]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazo-  
lidin-2-on-trihydrochlorid

(9) 1-[1-[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-4-piperi-  
diny]l]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-  
imidazolidin-2-on-trihydrochlorid

(10) 1-[1-[1-(Methoxycarbonyl)-2-propyl]-4-piperidinyl]-3-  
(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazo-  
lidin-2-on-dihydrochlorid

R<sub>f</sub>-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäß-  
riges Ammoniak = 8:2:0,2)

#### Beispiel 5

1-[1-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-4-piperidinyl]-3-(3-tert.bu-  
tyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imida-  
zolidin-2-on

---

2,08 g 1-(4-Piperidinyl)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-  
tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und 4,3 g

- 88 -

Acrylsäuremethylester werden 3 Stunden in 10 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt. Es wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol und anschließend durch Kristallisation aus Methanol gereinigt.

Ausbeute: 1,8 g (72 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 168-170°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95:5:2)

Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen enthalten:

(1) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-[3-[2-(tert.butylloxycarbonyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Durchführung mit Acrylsäure-tert.butylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 68,29 H 8,60 N 7,96

Gef.: 68,27 8,80 8,01

(2) 1-[trans-4-(2-Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-[3-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Durchführung mit Acrylnitril

R<sub>f</sub>-Wert: 0,80 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Ber.: C 68,99 H 8,02 N 12,38

Gef.: 69,00 8,12 12,32

(3) 1-[1-[1-(Methoxycarbonyl)-2-propyl]-4-piperidinyl]-3-[3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Durchführung mit Crotonsäuremethylester

Schmelzpunkt: 168-173°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(4) 1-[1-[2-(Methoxycarbonyl)-1-propyl]-4-piperidinyl]-3-

- 89 -

(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Durchführung mit Methacrylsäuremethylester

Schmelzpunkt: 165-167,5°C

(5) 1-[1-[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-4-piperidiny]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Durchführung mit 3-(3-Pyridyl)-acrylsäure-ethylester in Ethanol bei 100°C im Druckgefäß

R<sub>f</sub>-Wert: 0,49 (Kieselgel: Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95:5:0,2)

#### Beispiel 6

1-[1-(Methoxycarbonylmethyl)-4-piperidiny]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

2,08 g 1-(4-Piperidiny)-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on, 1,26 g Bromessigsäuremethylester, 0,3 g Natriumjodid, 10 ml Acetonitril und 1,05 g N-Ethyl-diisopropylamin werden 6 Stunden bei 60°C gerührt. Es wird eingeeengt, der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Es wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) gereinigt. Das Produkt wird mit 5 ml Methanol bei 0°C gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und dann getrocknet.

Ausbeute: 0,95 g (39 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 173-178°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Analog Beispiel 6 werden folgende Verbindungen erhalten:

- 90 -

(1) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 168-171°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 3:2)

(2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 151-153°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(3) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-(3-cinnamyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels XIV und Cinnamylchlorid. Durchführung bei Raumtemperatur ohne Zusatz von Natriumjodid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 95:5:1)

(4) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-(3-propargyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 104-106°C

(5) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-[3-(3-pyridylmethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 144-146°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Essigester = 8:2)

(6) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-[3-(2-methoxyethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 110-112°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Essigester = 8:2)

- 91 -

(7) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-[3-(3-hydroxypropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 143-145°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 100:1)

(8) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-cyclohexyl]-3-[3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: Sintern ab 134°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Aluminiumoxid; Methylenchlorid/Methanol = 100:1,5)

#### Beispiel 7

2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on

---

4,9 g 1-Acetyl-2-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-4-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-semicarbazid werden 3 Stunden auf 165-175°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (2:3) gereinigt.

Ausbeute: 1,6 g (34 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,36 (Kieselgel; Cyclohexan/Essigester = 2:3)

#### Beispiel 8

1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

---

Zu 1,9 g 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-tert.butyloxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-trifluoracetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran werden 3 ml 2N Natronlauge gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 3

- 92 -

ml 2N Salzsäure zugesetzt und dann eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 1,6 g (100 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,38 (Reversed Phase Kieselgel; Methano/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Analog Beispiel 8 wird folgende Verbindung erhalten:

(1) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-tert.butylloxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>F</sub>-Wert: 0,51 (Reversed Phase Kieselgel; Methano/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

### Beispiel 9

1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 HCl  
x 2,5 H<sub>2</sub>O

690 mg 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2,5 HCl x 3,5 H<sub>2</sub>O werden in 40 ml Methanol 4 Stunden bei Raumtemperatur in Gegenwart von 500 mg Palladium auf Kohle und einem Wasserstoffdruck von 50 psi hydriert. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 410 mg (74 % der Theorie),

R<sub>F</sub>-Wert: 0,76 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |       |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| Ber.: | C | 50,00 | H | 7,39 | N | 11,10 | Cl | 14,10 |
| Gef.: |   | 49,58 |   | 7,44 |   | 10,90 |    | 14,18 |

Analog Beispiel 9 wird folgende Verbindung erhalten:

- 93 -

(1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
x 2,5 HCl x 4 H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,72 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 46,87 H 7,59 N 9,94 Cl 15,72

Gef.: 46,85 7,73 10,04 15,26

#### Beispiel 10

1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 0,88 g N-(2-Hydroxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-N'-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff und 0,6 g Triphenylphosphin in 20 ml Acetonitril werden unter Rühren bei Raumtemperatur 470 mg Azodicarbonsäure-diethylester in 5 ml Acetonitril zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird eingeeengt und der Rückstand durch Chromatographie über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid-/Methanol (99:1 bis 97:3) gereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gerührt, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,3 g (23 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 165-169°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,28 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

#### Beispiel 11

1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 240 mg 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on in 5 ml Methanol werden 0,2 ml 8N NaOH zugegeben und 2 1/2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird

- 94 -

mit 0,8 ml 2N Salzsäure versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Aceton gerührt, der Feststoff abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 290 mg (enthält Natriumchlorid)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-(N-Methansulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,62 (Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: (M + H)<sup>+</sup> = 479

(2) 1-[trans-4-(N-Cyclopropylcarbonyl-N-carboxymethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(3) 1-[trans-4-(N-Cyclopentylcarbonyl-N-carboxymethyl-amino)-cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(4) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(5-hydroxy-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(5) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(2-dimethylamino-carbonyl-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(6) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(5-cyan-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(7) 1-[trans-4-(N-Butyryl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazoli-



- 95 -

din-2-on

(8) 1-[trans-4-(N-Butylsulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(9) 1-[trans-4-(N-Phenylsulfonyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(10) 1-[trans-4-(N-Benzoyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(11) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-(2-cyanoethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on x H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 65,76 H 7,95 N 12,27

Gef.: 65,60 8,09 12,09

(12) 1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(13) 1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,69 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 56,59 H 7,60 N 13,20

Gef.: 56,91 7,20 13,18

- 96 -

(14) 1-[2-[(1-Carboxy-2-propyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,70 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 402

(15) 1-[2-[(1-Phenyl-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 0,6 H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: 273-276°C

Ber.: C 65,69 H 7,04 N 11,79

Gef.: 65,91 6,95 11,73

(16) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,67 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 465

(17) 1-[2-[(1-Carboxy-2-propyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.-butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 123-125°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(18) 1-[2-[[1-Phenyl-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.-butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 145-147°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,14 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(19) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.-butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

- 97 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,23 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(20) 1-[[[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 155°C (Zers.)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(21) 1-[[[(1-Phenyl-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 120-125°C

(22) 1-[[[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-tert.butyloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,15 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 9:1)

(23) 1-[[[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 374

(24) 1-[[[(1-Phenyl-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 450

(25) 1-[[[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: 170-175°C

- 98 -

|       |   |       |   |      |   |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|
| Ber.: | C | 59,12 | H | 6,82 | N | 14,14 |
| Gef.: |   | 59,10 |   | 6,65 |   | 14,36 |

(26) 1-[2-[(Carboxymethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(27) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-[3-(acetyl-amino)propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

(28) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-[3-(methanesulfonylamino)propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

(29) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-[2-(aminocarbonyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

(30) 1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-[3-[2-(dimethylaminocarbonyl)ethyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-imidazolidin-2-on

(31) 1-[2-[N-(2-Carboxyethyl)-N-methylaminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(32) 1-[2-[N-(1-Carboxy-2-propyl)-N-methylaminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(33) 1-[2-[N-(1-Phenyl-2-carboxy-ethyl)-N-methylaminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(34) 1-[2-[N-[1-(3-Pyridyl)-2-carboxy-ethyl]-N-methylaminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(35) 1-[2-[N-(Carboxymethyl)-N-methyl-aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(36) 1-[2-[(1-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(37) 1-[2-[( $\alpha$ -Carboxybenzyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

(38) 1-[2-[(3-Pyridyl)-carboxymethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

#### Beispiel 12

1-[trans-4-(N-Acetyl-N-methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 300 mg 1-[trans-4-(Methoxycarbonylmethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-dihydrochlorid in 3 ml Methylenchlorid werden 0,07 ml Acetanhydrid und 0,2 ml Triethylamin zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 270 mg (96 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Beispiel 13

1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

600 mg 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on in 10 ml Methanol werden 5 Stunden bei 50°C und einem Wasserstoffdruck von 50 psi in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Aktivkohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über eine Aluminiumoxidsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) gereinigt und anschließend mit methanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 403 mg (61 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 230-235°C (Zers.)

Analog Beispiel 13 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Schmelzpunkt: 250°C (Zers.)

Ber.: C 65,32 H 8,43 N 8,79 Cl 7,42

Gef.: 65,00 8,56 8,63 7,46

(2) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 167-170°C

Ber.: C 62,35 H 7,12 N 8,73

Gef.: 62,33 7,11 8,63

(3) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(9-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid

Durchführung in Gegenwart von 1,2 Äquivalenten 1N Salzsäure

- 101 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,18 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(4) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(8-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-hydrochlorid.

#### Beispiel 14

1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

950 mg N-(2,2-Dimethoxyethyl)-N-[trans-4-[2-(methoxycarbonyl)-ethyl]cyclohexyl]-N'-(3,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-harnstoff werden mit 10 ml Trifluoressigsäure 7 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid und etwas Methanol aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge und dann mit Wasser geschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 630 mg (76 % der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0,17 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Analog Beispiel 14 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(1,1,3-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 1:1)

(2) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-[3-(2,2,2-trifluorethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]-3H-imidazol-2-on

Schmelzpunkt: 132-135°C

(3) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(9-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

Ausgangsmaterial: Verbindung des Beispiels I(4)

- 102 -

R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Aluminiumoxid; Cyclohexan/Essigester = 100:5)

(4) 1-[trans-4-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]cyclohexyl]-3-(8-fluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-3H-imidazol-2-on

#### Beispiel 15

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 3,3 Trifluoressigsäure x H<sub>2</sub>O

Zu 310 mg 1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on in 3 ml Methylenchlorid werden 3 ml Trifluoressigsäure gegeben und 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird eingeengt, zweimal mit Methylenchlorid versetzt und jeweils wieder eingeengt und getrocknet.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 40,00 H 4,10 N 7,29

Gef.: 39,95 4,13 7,29

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 374

Analog Beispiel 15 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-[(2-(Ethoxycarbonyl)ethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on, x 2,5 Trifluoressigsäure x H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,56 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 44,25 H 4,93 N 7,94

Gef.: 43,91 4,84 7,63

(2) 1-[2-[(1-Carboxy-2-propyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

R<sub>f</sub>-Wert: 0,68 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)



- 103 -

Massenspektrum:  $M^+ = 388$ 

(3) 1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

$R_f$ -Wert: 0,52 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum:  $M^+ = 416$ 

(4) 1-[2-[[1-Phenyl-2-carboxyethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

$R_f$ -Wert: 0,58 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum:  $M^+ = 450$ 

(5) 1-[2-[[1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]-ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 3,5 Trifluoressigsäure x 1,5 H<sub>2</sub>O

$R_f$ -Wert: 0,41 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

|       |   |       |   |      |   |      |
|-------|---|-------|---|------|---|------|
| Ber.: | C | 45,54 | H | 4,55 | N | 6,25 |
|-------|---|-------|---|------|---|------|

|       |  |       |  |      |  |      |
|-------|--|-------|--|------|--|------|
| Gef.: |  | 45,45 |  | 4,50 |  | 6,17 |
|-------|--|-------|--|------|--|------|

(6) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

$R_f$ -Wert: 0,71 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(7) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

$R_f$ -Wert: 0,59 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum:  $M^+ = 479$

- 104 -

(8) 1-[[[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

R<sub>f</sub>-Wert: 0,76 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 360

(9) 1-[[[(1-Phenyl-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

R<sub>f</sub>-Wert: 0,43 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 436

(10) 1-[[[(1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 2 Trifluoressigsäure x 0,5 H<sub>2</sub>O

R<sub>f</sub>-Wert: 0,25 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Ber.: C 51,36 H 5,03 N 7,98

Gef.: 51,10 5,06 7,71

(11) 1-[[[(1-(3-Pyridyl)-2-carboxyethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

R<sub>f</sub>-Wert: 0,63 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(12) 1-[[[(1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl)aminocarbonyl]methyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

R<sub>f</sub>-Wert: 0,65 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 465

- 105 -

(13) 1-[2-[(Carboxymethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on-trifluoracetat

#### Beispiel 16

1-[2-[[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Zu 1,0 g 1-(2-Carboxyethyl)-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on, 410 mg  $\beta$ -Alaninethylester-hydrochlorid und 860 mg 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborat in 25 ml Dimethylformamid werden 2,1 ml Triethylamin zugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 150 ml Wasser versetzt, der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 870 mg (70 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 86-89°C

$R_f$ -Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Analog Beispiel 16 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-[[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

$R_f$ -Wert: 0,57 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(2) 1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 0,5 H<sub>2</sub>O

Schmelzpunkt: 87-90°C

Ber.: C 62,85 H 8,03 N 12,75

Gef.: 62,93 8,10 12,54

- 106 -

(3) 1-[2-[[1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]-ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,40 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(4) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,57 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

Massenspektrum: M<sup>+</sup> = 493

(5) 1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)-2-propyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 93-96°C

R<sub>f</sub>-Wert: 0,73 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

(6) 1-[2-[[1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]-ethyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,81 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 3:1)

(7) 1-[2-[[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]ethyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

R<sub>f</sub>-Wert: 0,10 (Reversed Phase Kieselgel; Methanol/5%ige wäßrige Kochsalzlösung = 6:4)

(8) 1-[[[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 135-137°C

(9) 1-[[[1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]-methyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

- 107 -

3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 122-124°C

(10) 1-[[[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-tert.butylloxycarbonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 138-141°C

(11) 1-[[[2-(Ethoxycarbonyl)ethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

Schmelzpunkt: 116-118°C

Massenspektrum:  $M^+$  = 402

(12) 1-[[[1-Phenyl-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

$R_f$ -Wert: 0,57 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 4:1:0,1)

Massenspektrum:  $M^+$  = 478

(13) 1-[[[1-(3-Pyridyl)-2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]aminocarbonyl]methyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on x 0,5 H<sub>2</sub>O

$R_f$ -Wert: 0,62 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol/konz. wäßriges Ammoniak = 4:1:0,1)

|       |   |       |   |      |   |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|
| Ber.: | C | 63,91 | H | 7,01 | N | 14,33 |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|

|       |  |       |  |      |  |       |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|
| Gef.: |  | 63,88 |  | 7,05 |  | 13,97 |
|-------|--|-------|--|------|--|-------|

Beispiel 17

Trockenampulle mit 2,5 mg Wirkstoff pro 1 ml

Zusammensetzung:

|           |         |
|-----------|---------|
| Wirkstoff | 2,5 mg  |
| Mannitol  | 50,0 mg |

- 108 -

Wasser für Injektionszwecke ad 1,0 ml

**Herstellung:**

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

**Beispiel 18**

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

---

**Zusammensetzung:**

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| Wirkstoff                      | 35,0 mg  |
| Mannitol                       | 100,0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke ad | 2,0 ml   |

**Herstellung:**

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

**Beispiel 19**

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

|                         |               |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff           | 50,0 mg       |
| (2) Milchzucker         | 98,0 mg       |
| (3) Maisstärke          | 50,0 mg       |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 15,0 mg       |
| (5) Magnesiumstearat    | <u>2,0 mg</u> |
|                         | 215,0 mg      |

- 109 -

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

**Beispiel 20****Tablette mit 350 mg Wirkstoff**

---

**Zusammensetzung:**

|                         |               |
|-------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff           | 350,0 mg      |
| (2) Milchzucker         | 136,0 mg      |
| (3) Maisstärke          | 80,0 mg       |
| (4) Polyvinylpyrrolidon | 30,0 mg       |
| (5) Magnesiumstearat    | <u>4,0 mg</u> |
|                         | 600,0 mg      |

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

**Beispiel 21****Kapseln mit 50 mg Wirkstoff**

---

**Zusammensetzung:**

|                              |         |
|------------------------------|---------|
| (1) Wirkstoff                | 50,0 mg |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 58,0 mg |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 50,0 mg |

- 110 -

|                      |               |
|----------------------|---------------|
| (4) Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
|                      | 160,0 mg      |

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 22**

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

---

**Zusammensetzung:**

|                              |               |
|------------------------------|---------------|
| (1) Wirkstoff                | 350,0 mg      |
| (2) Maisstärke getrocknet    | 46,0 mg       |
| (3) Milchzucker pulverisiert | 30,0 mg       |
| (4) Magnesiumstearat         | <u>4,0 mg</u> |
|                              | 430,0 mg      |

**Herstellung:**

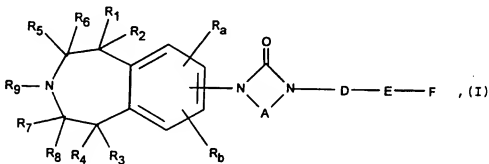
(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.



Patentansprüche

## 1. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel



in der mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine  $-CH=N-$  Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,

(ii) mindestens einer der Reste  $R_1$  bis  $R_8$  kein Wasserstoffatom,

(iii)  $R_9$  eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkynylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Heteroarylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

- 112 -

(iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

(v) E eine -CONH-Alkyl-, -CON(Alkyl)-Alkyl-, -NHCO-Alkyl- oder -N(Alkyl)CO-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, oder eine -N(R<sub>14</sub>)-Alkyl-Gruppe, wobei der Alkylenteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann,

(vi) R<sub>a</sub> kein Wasserstoffatom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine geradkettige Alkyl- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 1,2-Cycloalkyl- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

- 113 -

eine 1,2-Arylengruppe,

eine -CO-NH- oder -NH-CO-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> zusammen mit R<sub>4</sub> jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stick-

- 114 -

stoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aryl-methyloxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO-$  Gruppe, in der

$R_{10}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

$R_{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

$R_{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

D eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine  $>CH-$  Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom be-

- 115 -

nachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>13</sub> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkylloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,

und die Alkylengruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6

- 116 -

Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine  $\text{-HNR}_{13}\text{-}$  oder  $\text{N-Alkyl-NR}_{13}$ -Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und  $\text{R}_{13}$  wie vorstehend definiert ist,

eine  $\text{-CONH-Alkyl-}$ ,  $\text{-CON(Alkyl)-Alkyl-}$ ,  $\text{-NHCO-Alkyl-}$  oder  $\text{-N(Alkyl)CO-Alkylengruppe}$ , wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $\text{R}_{15}\text{O-}$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$\text{R}_{15}$  eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

oder eine  $\text{R}_{16}\text{CO-O-CHR}_{17}\text{-O-CO-}$ -Gruppe darstellen, wobei

$\text{R}_{16}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$\text{R}_{17}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch  $\text{R}_9$  substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

- 117 -

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R_{18}$  monosubstituiert, durch  $R_{19}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_{18}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{19}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_{18}$  eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfenyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

$R_{19}$  eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste  $R_{19}$ , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch  $R_{18}$  monosubstituiert, durch  $R_{19}$  mono- oder disubstituiert oder durch  $R_{18}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{19}$  monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylanteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stick-

- 118 -

stoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei

die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkylen- und Cycloalkylenteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

2. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und



1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- Gruppe, in der das Wasserstoffatom durch eine Alkylgruppe ersetzt ist,

(ii) mindestens einer der Reste  $R_1$  bis  $R_8$  kein Wasserstoffatom,

(iii)  $R_9$  eine Cyclopropylgruppe, einen durch eine Arylgruppe substituierten Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierten Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Heteroarylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,

(iv) D eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und wobei außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

- 120 -

(v) E eine -CONH-Alkylen-, -CON(Alkyl)-Alkylen-, -NHCO-Alkylen- oder -N(Alkyl)CO-Alkylengruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, oder eine -N(R<sub>14</sub>)-Alkylen-Gruppe, wobei der Alkylenteil zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, und

(vi) R<sub>a</sub> kein Wasserstoffatom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine geradkettige Alkylen- oder Alkenylengruppe mit jeweils 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

eine 1,2-Cycloalkylen- oder 1,2-Cycloalkenylengruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, die jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 1,2-Arylengruppe,

eine -CO-NH- oder -NH-CO-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann, oder eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der das Wasserstoffatom jeweils durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe ersetzt sein kann,

- 121 -

R<sub>a</sub> und R<sub>b</sub>, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkoxy- oder Cyanogruppe,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> zusammen mit R<sub>4</sub> jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Aryl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkylalkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl-, N,N-Dialkylaminocarbonylalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Aryl-

- 122 -

methoxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Amidino- oder  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO-$  Gruppe, in der

$R_{10}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Aryl- oder Arylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

$R_{11}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe und

$R_{12}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

D eine Alkylengruppe,

eine Arylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist, und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,

E eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogrup-

- 123 -

pe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei

R<sub>13</sub> eine Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Alkyloxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Arylalkylcarbonyl-, Arylalkylsulfonyl-, Arylalkoxycarbonyl-, Arylcarbonyl- oder Arylsulfonylgruppe darstellt,

oder eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Alkylen-Gruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Heteroaryl-, Arylalkyl-, Heteroarylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Arylsulfonyl-, oder Heteroarylsulfonylgruppe darstellt,

und die Alkylen-Gruppe zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine -HNR<sub>13</sub>- oder N-Alkyl-NR<sub>13</sub>-Gruppe substituiert sein kann, wobei das Heteroatom des zusätzlichen Substituenten durch mindestens 2 Kohlenstoffatome von einem Heteroatom des Restes W getrennt ist und R<sub>13</sub> wie vorstehend definiert ist,

eine -CONH-Alkylen-, -CON(Alkyl)-Alkylen-, -NHCO-Alkylen- oder -N(Alkyl)CO-Alkylen-Gruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend

- 124 -

erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, und

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $R_{15}O$ -Gruppe substituiert ist, wobei

$R_{15}$  eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

oder eine  $R_{16}CO-O-CHR_{17}-O-CO$ -Gruppe darstellen, wobei

$R_{16}$  eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl- oder Cycloalkoxygruppe mit jeweils 5 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Aryl-, Aryloxy-, Arylalkyl- oder Arylalkoxygruppe und

$R_{17}$  ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen,

und der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch  $R_9$  substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe, die jeweils durch  $R_{18}$  monosubstituiert, durch  $R_{19}$  mono-, di- oder trisubstituiert oder durch  $R_{18}$  monosubstituiert und zusätzlich durch  $R_{19}$  mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und

$R_{18}$  eine Cyano-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Al-

- 125 -

kylsulfonyloxy-, Perfluoralkyl-, Perfluoralkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, Phenylalkylcarbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Phenylalkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylcarbonylamino-, N-Alkyl-phenylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylalkylsulfonylamino-, N-Alkyl-phenylsulfonyl-amino-, Aminosulfonyl-, Alkylaminosulfonyl- oder Dialkylaminosulfonylgruppe und

R<sub>19</sub> eine Alkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppe, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellen, wobei zwei Reste R<sub>19</sub>, sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine 1,3-Butadien-1,4-diylengruppe oder eine Methylendioxygruppe darstellen können;

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Arylanteilen eine Phenylengruppe, die jeweils durch R<sub>18</sub> monosubstituiert, durch R<sub>19</sub> mono- oder disubstituiert oder durch R<sub>18</sub> monosubstituiert und zusätzlich durch R<sub>19</sub> monosubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wie vorstehend erwähnt definiert sind,

unter den bei der Definition der vorstehenden Reste erwähnten Heteroarylanteilen ein 5-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom, ein Stickstoffatom und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom oder zwei Stickstoffatome und ein Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthält, oder ein 6-gliedriger heteroaromatischer Ring, welcher 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält und in dem zusätzlich eine oder zwei -CH=N-Gruppen jeweils durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein können, wobei

die vorstehend erwähnten heteroaromatischen Ringe durch eine oder zwei Alkylgruppen oder am Kohlenstoffgerüst auch durch ein

- 126 -

Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe substituiert sein können,

zu verstehen ist, sowie, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkylen- oder Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

3. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidiny]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CO-$  oder  $-COCH_2-$  Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine  $-C(CH_3)=N-$  Gruppe,



- 127 -

- (ii) mindestens einer der Reste  $R_1$  bis  $R_8$  kein Wasserstoffatom,
- (iii)  $R_9$  eine Cyclopropyl-, Cinnamyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Pyridylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil oder eine Alkylgruppe, die durch eine Alkoxy-, Cyano-, Amino-, carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkylcarbonylamino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylamino-Gruppe substituiert ist, eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Carboxy- oder Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, oder eine Alkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, die durch eine Hydroxygruppe substituiert ist,
- (iv) D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylen-Gruppe,
- (v) E eine -N( $R_{14}$ )-Alkylen-, -CONH-Alkylen- oder -CON(Alkyl)-Alkylengruppe-Gruppe, in denen jeweils der Alkylen-Teil geradkettig ist und jeweils durch eine Alkyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe oder durch eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe substituiert sein kann,
- (vi) Ra kein Wasserstoffatom
- darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen
- A eine -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CO- oder -COCH<sub>2</sub>-Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,
- eine -CH=N- oder -N=CH-Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

- 128 -

R<sub>a</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy- oder Cyanogruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> und R<sub>8</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe oder

R<sub>1</sub> zusammen mit R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> zusammen mit R<sub>4</sub> jeweils auch ein Sauerstoffatom,

R<sub>5</sub> und R<sub>7</sub> unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Phenyl-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylgruppe,

R<sub>9</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Alkylalkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylalkylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Phenylalkyl- oder Pyridylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, Alkylaminocarbonylalkyl-, Dialkylaminocarbonylalkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Alkoxy-carbonyl-, Phenylmethyloxycarbonyl-, Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe oder eine Alkylgruppe, die durch eine

- 129 -

Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Cyano-, Alkylcarbonyl-amino-, N-Alkyl-alkylcarbonylamino-, Alkylsulfonylamino- oder N-Alkyl-alkylsulfonylaminogruppe substituiert ist,

D eine Alkylengruppe,

eine 1,4-Phenylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Cyclohexylengruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine geradkettige Alkylengruppe, die durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte geradkettige Alkylengruppe, in der W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl-, Sulfonyl- oder -NR<sub>14</sub>-Gruppe darstellt, wobei der Alkylenteil durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann und

R<sub>14</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Phenylalkyl-, Pyridylalkyl-, Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in den Alkylteilen der Cycloalkylalkyl-, Phenylalkyl- und Pyridylalkylgruppe darstellt,

eine -CONH-Alkylen- oder -CON(Alkyl)-Alkylengruppe-Gruppe, in denen jeweils der Alkylenteil geradkettig ist und jeweils durch eine Alkyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrazinylgruppe substituiert sein kann,

- 130 -

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Cycloalkoxygruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt, und

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylenteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und

jedes Kohlenstoffatom in den vorstehend erwähnten Alkyl- und Cycloalkylteilen höchstens mit einem Heteroatom verknüpft ist, und

die Phenylteile der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein können,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

4. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

- 131 -

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  oder  $-\text{COCH}_2$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert ist, oder eine  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$  Gruppe,

(ii) mindestens einer der Reste  $\text{R}_1$  bis  $\text{R}_8$  kein Wasserstoffatom,

(iii)  $\text{R}_9$  eine Cyclopropyl-, Propargyl-, Cinnamyl-, Pyridylmethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-( $\text{C}_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl)ethyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-, 2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-Cyanoethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Methylamino)ethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Aminopropyl-, 3-(Methylamino)propyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Acetyl-amino)propyl-, 3-(Methansulfonylamino)propyl- oder 2,2,2-Trifluorethylgruppe,

(iv) D eine 1,4-Piperidinylengruppe,

(v) E eine  $-\text{N}(\text{R}_{14})-\text{CH}_2$ -Gruppe, in der die  $-\text{CH}_2$ -Gruppe durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, oder

eine  $-\text{CONHCH}_2-$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe, in denen der Alkylenteil jeweils durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

- 132 -

(vi)  $R_a$  ein Fluor- oder Chloratom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CO-$  oder  $-COCH_2-$ -Gruppe, die jeweils durch eine oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann,

eine  $-CH=N-$  oder  $-N=CH-$ -Gruppe, in der jeweils das Wasserstoffatom durch eine Methylgruppe ersetzt sein kann,

$R_a$  ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_1$  und  $R_3$  unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

$R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_8$  unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe oder

$R_1$  zusammen mit  $R_2$  oder  $R_3$  zusammen mit  $R_4$  jeweils auch ein Sauerstoffatom,

$R_5$  und  $R_7$  unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Phenyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl- oder Dimethylaminocarbonylgruppe,

$R_9$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine in 3-Stellung gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe oder ein oder zwei Methylgruppen substituierte Allylgruppe, eine Propargyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-( $C_{1-4}$ -Alkoxycarbonyl)-ethyl-, 2-(Aminocarbonyl)ethyl-, 2-(Methylaminocarbonyl)ethyl-,

- 133 -

2-(Dimethylaminocarbonyl)ethyl-, 2-Cyanoethyl-, 2-Methoxyethyl-, 2-Aminoethyl-, 2-(Methylamino)ethyl-, 2-(Dimethylamino)ethyl-, 3-Hydroxypropyl-, 3-Aminopropyl-, 3-(Methylamino)propyl-, 3-(Dimethylamino)propyl-, 3-(Acetylamino)propyl-, 3-(Methansulfonylamino)propyl-, 2,2,2-Trifluorethyl- oder Pyridylmethylgruppe,

D eine Methylen-, Ethylen- oder 1,4-Phenylengruppe,

eine 1,4-Cyclohexylengruppe oder

eine 1,4-Piperidinylengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine über den Rest W mit dem Rest D verknüpfte Methylengruppe, in der W ein Sauerstoffatom oder eine  $-NR_{14}$ -Gruppe darstellt, wobei die Methylengruppe durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und

$R_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkyl-, Cycloalkylcarbonyl- oder Cycloalkylsulfonylgruppe mit jeweils 3 bis 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzyl-, Alkylcarbonyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe darstellt,

eine  $-CONHCH_2-$ ,  $-CON(CH_3)CH_2-$ ,  $-CONHCH_2CH_2-$  oder  $-CON(CH_3)CH_2CH_2-$ -Gruppe, wobei der Alkylenteil der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann, und

- 134 -

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch R<sub>9</sub> substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze,

5. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der mit Ausnahme von

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

2-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-4-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-on,

1-[trans-4-(2-Carboxyethyl)cyclohexyl]-3-(3-cyclopropyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

1-[1-(2-Carboxyethyl)-4-piperidinyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

1-[2-[(2-Carboxyethyl)aminocarbonyl]ethyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on

sowie mit den Maßgaben, daß

(i) A eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte -CH<sub>2</sub>CO-Gruppe oder eine -C(CH<sub>3</sub>)=N-Gruppe,



- 135 -

(ii)  $R_9$  eine Cyclopropyl-, Cinnamyl-, Propargyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(tert.Butyloxycarbonyl)ethyl- oder 2-Cyanoethylgruppe,

(iii) D eine 1,4-Piperidinyllengruppe,

(iv) E eine  $-N(R_{14})-CH_2$ -Gruppe oder eine  $-CONHCH_2CH_2$ -Gruppe, in der der Ethylenteil durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

(v)  $R_1$  oder  $R_2$  oder  $R_1$  und  $R_2$  eine Methylgruppe,

(vi)  $R_a$  ein Fluoratom

darstellen, wobei mindestens eine der obigen Bedingungen (i) bis (vi) erfüllt sein muß, diejenigen, in denen

A eine  $-CH_2-CH_2$ -Gruppe, eine durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte  $-CH_2CO$ -Gruppe oder eine  $-C(CH_3)=N$ -Gruppe,

$R_a$  ein Wasserstoff- oder Fluoratom,

$R_b$  ein Wasserstoffatom,

$R_1$  und  $R_2$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

$R_3$  bis  $R_8$  jeweils ein Wasserstoffatom,

$R_9$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Cyclopropyl-, Cinnamyl-, Propargyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 2-Carboxyethyl-, 2-(tert.Butyloxycarbonyl)ethyl- oder 2-Cyanoethylgruppe,

D eine  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , 1,4-Cyclohexylengruppe oder

eine 1,4-Piperidinyllengruppe, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Kohlenstoffatom der Gruppe E verknüpft ist,

E eine  $-CH_2$ -Gruppe, eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte  $-CH_2CH_2$ -Gruppe oder eine  $-CONHCH_2CH_2$ -Gruppe, in der der Ethylenteil durch eine Methyl-, Phenyl- oder Pyridylgruppe substituiert sein kann,

eine über das Stickstoffatom mit der 1,4-Cyclohexylengruppe des Restes D verknüpfte  $-NR_{14}-CH_2$ - Gruppe, wobei

$R_{14}$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl-, Acetyl- oder Methansulfonylgruppe darstellt,

F eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxy-, Methoxy- oder Ethoxygruppe substituiert ist, bedeuten,

wobei der kürzeste Abstand zwischen dem Rest F und dem durch  $R_9$  substituierten Stickstoffatom mindestens 11 Bindungen beträgt,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

6. Folgende cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(1) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

(2) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

(3) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

(4) 1-[trans-4-(N-Methyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

- 137 -

(5) 1-[trans-4-(N-Benzyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

(6) 1-[trans-4-(Carboxymethylamino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on und

(7) 1-[trans-4-(N-Acetyl-N-carboxymethyl-amino)cyclohexyl]-3-(3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)-imidazolidin-2-on,

deren Tautomere, deren Stereoisomere und Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

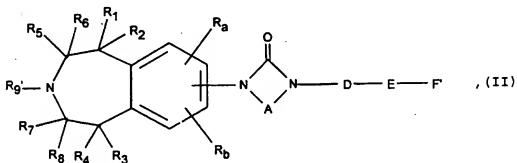
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten, bei denen kleinere oder größere Zell-Aggregate auftreten oder Zell-Matrixinteraktionen eine Rolle spielen, geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_9$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und  $R_9$  ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

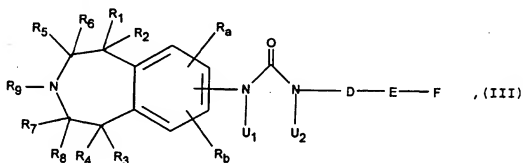
A, D, E,  $R_1$  bis  $R_8$ ,  $R_a$  und  $R_b$  mit der Maßgabe wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, daß F' die für F in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt und  $R_9$  einen mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse abspaltbaren Schutzrest für eine Iminogruppe oder

$R_9'$  die für  $R_9$  in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzt und F' eine mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe überführbare Gruppe bedeutet,

in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_9$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und F eine Carboxylgruppe darstellt oder F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und  $R_9$  ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Hydrolyse, Behandeln mit einer Säure oder Base, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlen-

stoffatomen, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann und in der zusätzlich eine endständige Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Verbindung der allgemeinen Formel



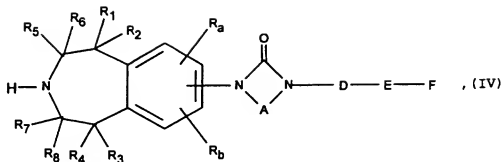
in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>1</sub> oder U<sub>2</sub> eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen, in der eine endständige Methylengruppe durch eine Z<sub>1</sub>-CO-Gruppe ersetzt ist, wobei Z<sub>1</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, cyclisiert wird oder

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R<sub>9</sub> eine der bei der Definition des Restes R<sub>9</sub> in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Cycloalkyl-, Cycloalkylalkyl-, Arylalkyl- oder Heteroarylalkylreste darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

- 140 -



in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

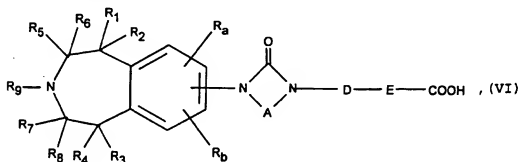


in der

R<sub>20</sub> eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil und 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkenylgruppe nicht über den Vinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine gegebenenfalls durch eine Arylgruppe substituierte Alkynylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkynylgruppe nicht über den Ethinylteil mit dem Stickstoffatom verbunden sein kann, eine Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Alkylcarbonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylcarbonylaminoalkyl-, Alkylsulfonylaminoalkyl-, N-Alkyl-alkylsulfonylaminoalkyl-, Cyanoalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Aminocarbonylalkyl-, N-Alkylaminocarbonylalkyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylalkylgruppe, in denen der Arylteil und die Alkylteile wie eingangs definiert sind, und Z<sub>2</sub> eine nukleophile Austrittsgruppe oder Z<sub>2</sub> zusammen mit einem benachbarten Wasserstoffatom des Restes R<sub>20</sub> ein Sauerstoffatom bedeuten, umgesetzt wird oder

- 141 -

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine Carbonylgruppe, die durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine Arylalkoxygruppe oder durch eine  $R_{15}O$ -Gruppe substituiert ist, darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , A, D, und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, oder deren gegebenenfalls im Reaktionsgemisch hergestellten reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel.



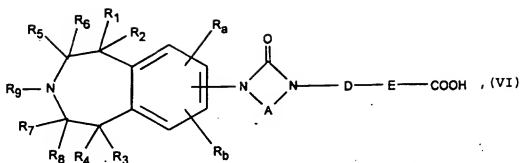
in der

$R_{21}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Arylalkylgruppe oder eine  $R_{15}$ -Gruppe, wobei

$R_{15}$  eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Benzocycloalkylgruppe mit 9 bis 12 Kohlenstoffatomen oder eine Arylgruppe darstellt,

bedeuten, umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der F eine  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})-O-CO$ -Gruppe darstellt, eine Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , A, D, und E wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

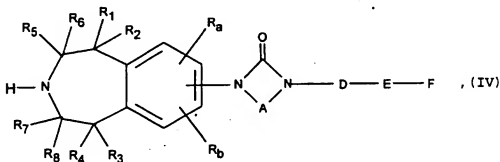


in der

$R_{22}$  eine  $R_{10}CO-O-(R_{11}CR_{12})$ -Gruppe, wobei  $R_{10}$  bis  $R_{12}$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert sind, und

$Z_3$  eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten, umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R_9$  eine Alkylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen darstellt, die in 2-Stellung durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Dialkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel





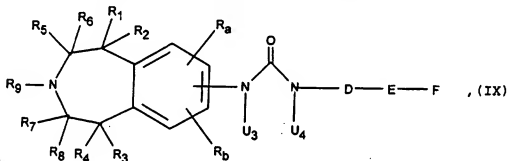
- 143 -

in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>8</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, A, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

mit einem Ethylen, das durch eine Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, N-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-alkylaminocarbonylgruppe substituiert ist, umgesetzt wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte -CH=N- oder -N=CH-Gruppe darstellt, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

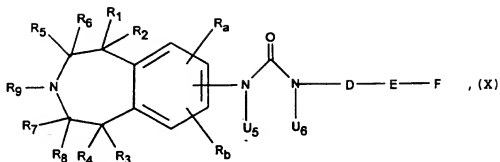


in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>9</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste U<sub>3</sub> oder U<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom und der andere der Reste U<sub>3</sub> oder U<sub>4</sub> eine R<sub>23</sub>-CO-NH-Gruppe bedeuten, wobei R<sub>23</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe darstellen, cyclisiert wird oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

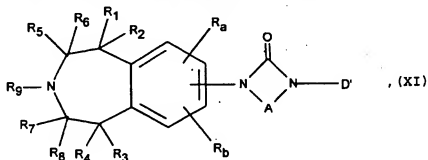


in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste  $U_5$  oder  $U_6$  ein Wasserstoffatom und der andere der Reste  $U_5$  oder  $U_6$  eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, welche zusätzlich endständig durch eine nukleophile Austrittsgruppe substituiert ist, cyclisiert wird oder

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der D eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine >CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist und außerdem in den vorstehend erwähnten 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

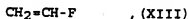
- 145 -

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_A$ ,  $R_B$  und A wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

D' eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen substituierte Cycloalkylengruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen darstellt, in der eine  $>CH$ -Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, wobei das Ringstickstoffatom mit einem Wasserstoffatom verknüpft ist und außerdem in den vorstehend 5- bis 7-gliedrigen Ringen jeweils eine zu einem Stickstoffatom benachbarte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



oder mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in denen

F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

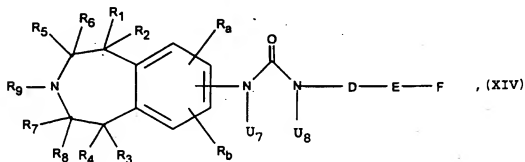
E' eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Hydroxy-, Amino-, Aryl- oder Heteroarylgruppe, durch eine Alkoxy- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Dialkylaminogruppe mit insgesamt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, durch eine  $HNR_{13}$ - oder N-Alkyl- $NR_{13}$ -Gruppe substituiert sein kann, wobei  $R_{13}$  wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

$Z_5$  eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten und zusätzlich die Vinylgruppe in einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkenyl- oder Alkinyllgruppe mit jeweils 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, durch eine Aryl- oder Heteroarylgruppe substituiert sein kann, umgesetzt wird oder

j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten gerad-

- 146 -

kettigen Alkenylengruppen mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellt, die zusätzlich durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituiert sein kann, eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , D, E und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste  $U_7$  oder  $U_8$  ein Wasserstoffatom und der andere der Reste  $U_7$  oder  $U_8$  eine im Alkylidenteil gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen, durch eine Trifluormethyl-, Aryl- oder Arylalkylgruppe substituierte  $-(CH_2)_mHC(OR_{24})_2$ -Gruppe bedeuten, wobei

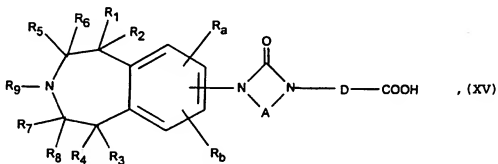
$m$  die Zahl 1 oder 2 und

$R_{24}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen,

cyclisiert wird oder

k) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der E eine im Alkylenteil gegebenenfalls substituierte -CONH-Alkyl-, -CON(Alkyl)-Alkyl-, -NHCO-Alkyl- oder -N(Alkyl)CO-Alkyl-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

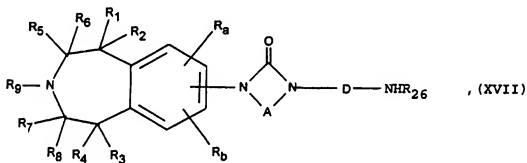
- 147 -



mit einem Amin der allgemeinen Formel



oder ein Amin der allgemeinen Formel



mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in denen

$R_1$  bis  $R_9$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ , A, D und F wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

E'' eine gegebenenfalls wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnte substituierte Alkylengruppe,

$R_{25}$  und  $R_{26}$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe darstellen, oder mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_{14}$  ein Wasserstoffatom darstellt, mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird, in der  $R_{14}$  eine Alkylcarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkylcarbonyl-, Cycloalkylsulfonyl-, Arylcarbonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroarylcarbonylgruppe darstellt, und/oder

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/03233

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D403/04 C07D401/14 A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A         | EP ,A,0 503 548 (DR. KARL THOMAE GMBH) 16<br>September 1992<br>see the whole document, in particular<br>Page 46, Example 1(154) and 1(155)<br>--- | 1-11                  |
| A         | EP ,A,0 528 369 (DR. KARL THOMAE GMBH) 24<br>February 1993<br>see the whole document, in particular<br>Page 46, Example 11(4)<br>---              | 1-11                  |
| P,X       | EP ,A,0 612 741 (DR. KARL THOMAE GMBH) 31<br>August 1994<br>see the whole document<br>---   | 1-11                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" documents which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 1995

Date of mailing of the international search report

01.12.95

Name and mailing address of the ISA/  
European patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern. Application No.

PCT/EP 95/03233

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |          |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|----------|
| EP-A-503548                               | 16-09-92            | DE-A-                      | 4107857             | 17-09-92 |
|   |                     | AU-B-                      | 654340              | 03-11-94 |
|   |                     | AU-B-                      | 1280392             | 17-09-92 |
|   |                     | JP-A-                      | 4368372             | 21-12-92 |
|   |                     | NZ-A-                      | 241928              | 27-06-94 |
|   |                     | US-A-                      | 5276049             | 04-01-94 |
|   |                     | ZA-A-                      | 9201804             | 13-09-93 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-528369                               | 24-02-93            | DE-A-                      | 4127404             | 25-02-93 |
|   |                     | AU-B-                      | 654372              | 03-11-94 |
|   |                     | AU-A-                      | 2111992             | 25-02-93 |
|   |                     | JP-A-                      | 6025227             | 01-02-94 |
|   |                     | NZ-A-                      | 243991              | 27-04-95 |
|   |                     | US-A-                      | 5455348             | 03-10-95 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |
| EP-A-612741                               | 31-08-94            | DE-A-                      | 4305388             | 25-08-94 |
|   |                     | DE-A-                      | 4332168             | 23-03-95 |
|   |                     | AU-B-                      | 5632494             | 25-08-94 |
|   |                     | CA-A-                      | 2116068             | 23-08-94 |
|   |                     | CN-A-                      | 1099755             | 08-03-95 |
|   |                     | CZ-A-                      | 9400374             | 15-12-94 |
|   |                     | FI-A-                      | 940806              | 23-08-94 |
|   |                     | JP-A-                      | 6256343             | 13-09-94 |
|   |                     | NO-A-                      | 940595              | 23-08-94 |
| -----                                     |                     |                            |                     |          |



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Pat. Aktenzeichen  
PCT/EP 95/03233

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D403/04 C07D401/14 A61K31/55

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Bez. Anspruch Nr. |
|-----------|---|-------------------|
| A         | EP,A,0 503 548 (DR. KARL THOMAE GMBH)<br>16. September 1992<br>siehe das ganze Dokument, insbesondere<br>Seite 46, Beispiel 1(154) und 1(155)<br>---- | 1-11              |
| A         | EP,A,0 528 369 (DR. KARL THOMAE GMBH)<br>24. Februar 1993<br>siehe das ganze Dokument, insbesondere<br>Seite 46, Beispiel 11(4)<br>----               | 1-11              |
| P,X       | EP,A,0 612 741 (DR. KARL THOMAE GMBH)<br>31. August 1994<br>siehe das ganze Dokument<br>-----   | 1-11              |

☐ Weitere Veröffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachfolgend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. November 1995

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

01.12.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2220 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Allard, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter nales Aktenzeichen

PCT/EP 95/03233

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentedokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|---|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EP-A-503548   | 16-09-92                      | DE-A- 4107857                     | 17-09-92                      |
|   |                               | AU-B- 654340                      | 03-11-94                      |
|   |                               | AU-B- 1280392                     | 17-09-92                      |
|   |                               | JP-A- 4368372                     | 21-12-92                      |
|   |                               | NZ-A- 241928                      | 27-06-94                      |
|   |                               | US-A- 5276049                     | 04-01-94                      |
|   |                               | ZA-A- 9201804                     | 13-09-93                      |
| EP-A-528369   | 24-02-93                      | DE-A- 4127404                     | 25-02-93                      |
|   |                               | AU-B- 654372                      | 03-11-94                      |
|   |                               | AU-A- 2111992                     | 25-02-93                      |
|   |                               | JP-A- 6025227                     | 01-02-94                      |
|   |                               | NZ-A- 243991                      | 27-04-95                      |
|   |                               | US-A- 5455348                     | 03-10-95                      |
| EP-A-612741   | 31-08-94                      | DE-A- 4305388                     | 25-08-94                      |
|   |                               | DE-A- 4332168                     | 23-03-95                      |
|   |                               | AU-B- 5632494                     | 25-08-94                      |
|   |                               | CA-A- 2116068                     | 23-08-94                      |
|   |                               | CN-A- 1099755                     | 08-03-95                      |
|   |                               | CZ-A- 9400374                     | 15-12-94                      |
|   |                               | FI-A- 940806                      | 23-08-94                      |
|   |                               | JP-A- 6256343                     | 13-09-94                      |
|   |                               | NO-A- 940595                      | 23-08-94                      |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**